



Newsletter numero 34 – Maggio 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

- Activity-induced histone modifications govern Neurexin-1 mRNA splicing and memory preservation (*Nature Neuroscience* 2017)
- Protective effects of hydrogen sulfide against angiotensin II-induced endoplasmic reticulum stress in HUVECs (*Molecular Medicine Reports* 2017)
- IRF3 promotes adipose inflammation and insulin resistance and represses browning (*The Journal of Clinical Investigation* 2016)
- Intracellular Angiotensin-II Interacts With Nuclear Angiotensin Receptors in Cardiac Fibroblasts and Regulates RNA Synthesis, Cell Proliferation, and Collagen Secretion (*Journal of the American Heart Association* 2017)
- Effects of chronic inhalation of electronic cigarettes containing nicotine on glial glutamate transporters and alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in female CD-1 mice (*Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*)
- SOX17 Regulates Conversion of Human Fibroblasts into Endothelial Cells and Erythroblasts via De-Differentiation into CD34+ Progenitor Cells (*Circulation* 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://edicola.sifweb.org/edicola/ricercadibase>

Direttore Responsabile: Prof.ssa Monica di Luca (Università di Milano)

Coordinatore: Prof. Fabrizio Gardoni (Università di Milano)

Web Editor: Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Hanno contribuito a questo numero:

Dott.ssa Francesca Calabrese (Università degli Studi di Milano), Dott. Federico Corti (Yale Cardiovascular Research Center), Dott. Massimo Grilli (Università di Genova), Dott.ssa Alma Martelli (Università di Pisa), Dott.ssa Maria Grazia Petrillo (National Institute of Environmental Health Sciences), Dott.ssa Laura Sartiani (Università di Firenze),

A cura della Dott.ssa

Francesca Calabrese

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

Titolo articolo

Activity-induced histone modifications govern Neurexin-1 mRNA splicing and memory preservation

Autori

Ding X, Liu S, Tian M, Zhang W, Zhu T, Li D, Wu J, Deng HT, Jia Y, Xie W, Xie H, Guan JS

Nome rivista

Nature Neuroscience

Anno

2017

Volume

Advanced online publication

Pubmed ID/DOI

doi: 10.1038/nn.4536

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

I meccanismi epigenetici regolano la formazione e il consolidamento della memoria. Tuttavia, i meccanismi intracellulari che collegano l'attivazione neuronale alle modificazioni epigenetiche nei circuiti cerebrali coinvolti nei processi di memoria restano sconosciute. In questo studio gli autori hanno dimostrato che l'apprendimento induce modificazioni istoniche a lungo termine nei neuroni ippocampali attivati. A livello molecolare l'attività neuronale induce un aumento di marcatori istoni repressivi (H3K9me3) che a loro volta favoriscono la trascrizione della isoforma 4 di Neurexin-1 (NRXN1). Inoltre, la fosforilazione attività-dipendente di p66alpha tramite la proteina chinasi AMP-dipendente recluta HDAC2 e SUV39H1 che alterano la connettività neuronale e sono responsabili dell'aumento dei marcatori istonici di tipo repressivo. La delezione di SUV39H1 riduce la preferenziale trascrizione dell'isoforma 4 di NRXN1 e riduce la stabilità della memoria già instaurata.

Opinione

I meccanismi molecolari sottesi alla formazione della memoria non sono ancora del tutto chiariti e, negli ultimi anni, sono stati oggetto d'intensa ricerca. Infatti, alterazioni nei meccanismi della memoria e quindi i deficit cognitivi rappresentano un sintomo comune a molte patologie di tipo psichiatrico, neurodegenerativo, ma anche all'invecchiamento fisiologico. Su queste basi l'identificazione delle cause sottese allo sviluppo di questi processi sono fondamentali per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche e/o preventive.

A cura della Dott.ssa

Alma Martelli
(Università di Pisa; Dipartimento di Farmacia)

Titolo articolo

Protective effects of hydrogen sulfide against angiotensin II-induced endoplasmic reticulum stress in HUVECs

Autori

Hu HJ, Jiang ZS, Qiu J, Zhou SH, Liu QM

Nome rivista

Molecular Medicine Reports

Anno

2017

Volume

15

Pubmed ID/DOI

doi: 10.3892/mmr.2017.6238

Link

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.6238>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Questo studio si propone di investigare il ruolo del solfuro d'idrogeno (H₂S) sulla disfunzione endoteliale indotta tramite stimolazione con angiotensina II (AngII). In particolare, visto che una delle conseguenze riconosciute della disfunzione endoteliale è lo stress del reticolo endoplasmatico (ER), gli autori hanno quale obiettivo quello di vedere se H₂S possa essere in grado di inibire tale stress. Utilizzando come modello le cellule human umbilical vein endothelial cell (HUVEC), gli autori, in primis dimostrano che l'AngII, non solo aumenta l'espressione della iNOS, stimola la produzione di ROS e aumenta l'apoptosi ma risulta in grado di diminuire la forma fosforilata della eNOS, di diminuire l'espressione e l'attività della cistationina-gamma-liasi (CSE) e nonché la vitalità cellulare. Tali effetti inibitori indotti da AngII sono completamente aboliti da uno scavenger delle ROS quale N-acetyl-L-cisteina. AngII, inoltre, induce l'espressione della proteina 78 glucosio-regolata (GRP78) e della proteina omologa C/EBO (CHOP) che sono tipici markers dello stress del ER. Il trattamento con NaHS (un H₂S-donor) abolisce completamente gli effetti stimolatori dell'AngII: attenua la produzione di ROS, inibisce l'espressione di CHOP e GRP78 e diminuisce l'apoptosi cellulare.

Opinione

Questo è il secondo studio degli stessi autori nel quale la disfunzione endoteliale generata dall'AngII nelle cellule HUVEC viene trattata con fonti esogene di H₂S al fine di individuare un potenziale effetto protettivo da parte del gas trasmettitore su tale processo. Ritengo questo approccio molto interessante e di fondamentale importanza in quanto la disfunzione endoteliale sta alla base di numerose patologie cardiovascolari quali ipertensione e diabete che costituiscono la prima causa di morte nei paesi occidentali. La possibilità di contrastare tale disfunzione endoteliale tramite fonti esogene di H₂S potrebbe pertanto rivelarsi una strategia vincente sia per i meccanismi anti-ossidanti aspecifici legati a questo gas, sia per i numerosi target specifici che H₂S va a modulare, probabilmente grazie alla sua capacità di sulfidrilazione, e quindi modificare, numerose proteine (canali, recettori, chinasi, enzimi).

A cura della Dott.ssa

Maria Grazia Petrillo

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

Titolo articolo

IRF3 promotes adipose inflammation and insulin resistance and represses browning

Autori

Kumari M, Wang X, Lantier L, Lyubetskaya A, Eguchi J, Kang S, Tenen D, Roh HC, Kong X, Kazak L, Ahmad R, Rosen ED

Nome rivista

The Journal of Clinical Investigation

Anno - Volume

2016 - 126

Pubmed ID/DOI

doi:10.1172/JCI86080

Link

<https://www.jci.org/articles/view/86080>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Negli ultimi anni numerosi studi hanno proposto un ruolo chiave dell'infiammazione cronica tissutale come causa di insulino-resistenza.

Tra i vari pathways molecolari che promuovono l'infiammazione cronica del tessuto adiposo c'è quello controllato dai Toll like receptors (TLR), recettori di membrana coinvolti in numerose risposte biologiche tra cui chemiotassi leucocitaria e regolazione della secrezione di citochine, alterando, negli adipociti, la risposta insulinica. Il presente lavoro descrive come l'attivazione del fattore di trascrizione IRF3, da parte dei TLR, sia coinvolto nei processi infiammatori che promuovono l'insulino-resistenza nel tessuto adiposo.

In questo studio sono stati utilizzati topi WT e knockout per IRF3 (IRF3-KO) a cui è stata somministrata una dieta ad alto contenuto di grassi (HFD) per mimare la condizione umana di obesità. Rispetto ai WT i topi obesi-HFD mostrano elevati livelli di IRF3 nel tessuto adiposo. I topi IRF3-KO sottoposti a dieta grassa presentano una riduzione dell'espressione di geni pro-infiammatori, un aumento di geni anti-infiammatori ed una migliore tolleranza al glucosio e sensibilità insulinica, anche se mostrano lo stesso grado di obesità e mostrano più appetito dei topi WT. Per analizzare più a fondo quest'ultima differenza gli autori hanno studiato i processi di termogenesi e metabolismo: la mancanza di IRF3 promuove un imbrunimento del tessuto adiposo bianco inducendo un rialzo del metabolismo basale dimostrando, quindi, un ruolo chiave di IRF3 nell'insorgenza dell'infiammazione cronica nell'ambito dei disordini metabolici.

Opinione

L'insulino-resistenza è determinata dalla combinazione di diversi meccanismi fisiopatologici, tra cui l'infiammazione cronica tissutale e difetti del segnale insulinico nei tessuti target. Gli autori di questo studio con i loro dati senz'altro rafforzano tale connessione. Infatti, l'aumento dei livelli di IRF3 nel tessuto adiposo di topi obesi e nel tessuto adiposo di pazienti affetti da disordini metabolici, potrebbe rappresentare un evento precoce che regola l'infiammazione cronica nel tessuto adiposo.

Dunque, indagare in maggior dettaglio l'asse TLR-IRF3 si dimostra promettente per il miglioramento della resistenza all'insulina indotta da infiammazione.

A cura della Dott.ssa

Laura Sartiani

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

Titolo articolo

Intracellular Angiotensin-II Interacts With Nuclear Angiotensin Receptors in Cardiac Fibroblasts and Regulates RNA Synthesis, Cell Proliferation, and Collagen Secretion

Autori

Tadevosyan A, Xiao J, Surinkaew S, Naud, P, Merlen C, Harada M, Qi X, Chatenet D, Fournier A, Allen BG, Nattel S.

Nome rivista

Journal of the American Heart Association

Anno

2017

Volume

6:e004965

Pubmed ID/DOI

DOI: 10.1161/JAHA.116.004965

Link<http://jaha.ahajournals.org/content/6/4/e004965.long>**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Lo studio indaga la funzione intracrina di angiotensina-II (Ang-II) nei fibroblasti cardiaci, componenti cellulari fondamentali del tessuto, alla base del rimodellamento strutturale e funzionale associato ad aritmie in corso di patologia. L'analisi in immunofluorescenza delle frazioni subcellulari dei fibroblasti atriali di cane, documenta la presenza di recettori di tipo 1 e 2 (AT1R e AT2R) oltre che nelle membrane e citoplasma, a livello della membrana nucleare. In tale sede, i recettori sono probabilmente associati a proteine Galpha q/11, Galpha i/3 e Gbeta β e mostrano affinità per i tipici bloccanti selettivi valsartan e PD123177, come evidenziato dallo spiazzamento dei complessi fluoresceina isotiocianato–Ang-II. L'analisi funzionale tramite incorporazione [γ -³²P]UTP mostra che AT1R e AT2R regolano congiuntamente la sintesi de novo di RNA, attraverso l'attivazione di recettori IP3 e la liberazione di NO, rispettivamente. In coltura primaria, il rilascio di Ang-II intracellulare, attraverso fotolisi di un analogo permeabile, attiva i recettori IP3, rilascia calcio nel nucleo, promuove la proliferazione, testimoniata da incorporazione di [3H]timidina, e infine incrementa la secrezione di collagene. In un modello d' insufficienza cardiaca in cui la fibrosi atriale si associa a fibrillazione, i livelli di Ang-II intracellulare e quelli dei AT1R nucleari risultano incrementati rispetto ai controlli.

Opinione

Lo studio amplia le conoscenze sul ruolo svolto dall'asse renina-angiotensina sulla fisiopatologia cardiaca, identificando e caratterizzando per la prima volta la funzione intracrina di Ang-II nei fibroblasti cardiaci. L'osservazione apre nuove e importanti prospettive di ricerca sul ruolo svolto da Ang-II nella fibrosi cardiaca, con potenziali implicazioni per lo sviluppo di interventi farmacologici innovativi, in grado di bloccare la via di segnalazione nucleare di Ang-II, potenzialmente utili per contrastare lo sviluppo di fibrosi e delle alterazioni funzionali associate, come la fibrillazione atriale.

A cura del Dott.

Massimo Grilli
(Università di Genova; Dipartimento di Farmacia)

Titolo articolo

Effects of chronic inhalation of electronic cigarettes containing nicotine on glial glutamate transporters and alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in female CD-1 mice

Autori

Alasmari F, Crotty Alexander LE, Nelson JA, Schiefer IT, Breen E, Drummond CA, Sari Y

Nome rivista

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

Anno

2017

Volume

77

Pubmed ID/DOI

28347687 /10.1016/j.pnpbp.2017.03.017

Link

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584616302822>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Il presente lavoro mostra una analisi dell'espressione di alcuni bersagli glutammatergici e nicotinici in modello murino sottoposto per 6 mesi a nicotina attraverso l'uso di sigarette elettroniche. Il modello è stato validato attraverso l'analisi con cromatografia liquida e spettrometria di massa del contenuto di nicotina e di cotinina nel plasma degli animali. I principali risultati ottenuti da questi ricercatori si collocano a livello della corteccia prefrontale, dello striato e dell'ippocampo. In particolare una analisi western blot vs GAPDH mostra come il trasportatore del glutammato GLT-1 e l'antiporto cistina/glutammato (xCT) siano down-regolati nello striato dopo trattamento cronico con nicotina. Nessuna variazione è stata registrata per quanto riguarda il trasportatore aspartato/glutammato GLAST. L'analisi dell'espressione del recettore nicotinico alpha7 mostra una over espressione sia nello striato sia nella corteccia prefrontale, ma non in ippocampo. Quest' ultima area risulta caratterizzata dalla sola riduzione del xCT.

Opinione

Un lavoro molto lineare che si inserisce in un filone di ricerca molto ricco nel quale l'interazione nicotina-glutammato risulta sempre più una "liaison" dalle complesse caratteristiche. Appare sempre più evidente che la durata e la tipologia dei trattamenti cronici svelano componenti diverse di una interazione che oscilla tra i fenomeni di plasticità neuronale "fisiologica" e quelli della dipendenza. Un aspetto estremamente interessante di questo lavoro è la durata del trattamento e la possibile correlazione con il contenuto di nicotina raggiunta nell' animale.

A cura del Dott.

Federico Corti
(Yale Cardiovascular Research Center)

Titolo articolo

SOX17 Regulates Conversion of Human Fibroblasts into Endothelial Cells and Erythroblasts via De-Differentiation into CD34+ Progenitor Cells

Autori

Zhang L, Jambusaria A, Hong Z, Marsboom G, Toth PT, Herbert B-S,
Malik AB, Rehman J

Nome rivista

Circulation

Anno

2017

Volume

In press

Pubmed ID/DOI

PUBMED ID: 28381471

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025722

Link

<http://circ.ahajournals.org/content/early/2017/04/05/CIRCULATIONAHA.116.025722.1.long>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Lo studio identifica una nuova subpopolazione di fibroblasti de-differenziati derivanti dal trattamento di fibroblasti umani con i fattori di "Yamanaka". I fibroblasti "progenitrici" esprimono alti livelli di CD34 e possono essere convertiti in cellule endoteliali o eritroblasti attraverso la modulazione del loro livello di SOX17 (un regolatore di trascrizione). In particolare si osserva che l'overespressione di SOX17 promuove la specificazione di cellule endoteliali che mostrano profilo funzionale e trascrizionale molto simile a cellule endoteliali umane adulte. In maniera opposta, la repressione di SOX17 favorisce la linea eritropoietica e porta alla formazione di eritroblasti. Gli autori caratterizzano i fibroblasti de-differenziati su modelli in vivo usando topi immunodeficienti (NOD-SCID). I fibroblasti de-differenziati possono generare cellule endoteliali e formano vasi capillari funzionali nel modello di Matrigel in vivo. Si osserva anche la formazione di nuovi eritrociti. Infine, in un modello di infarto miocardico l'iniezione dei fibroblasti de-differenziati nell'area ischemica migliora i vari parametri funzionali e morfologici cardiaci in seguito a infarto.

Opinione

Lo studio identifica un punto di biforcazione in cui fibroblasti de-differenziati (con fattori di "Yamanaka") possono essere riprogrammati verso la formazione di cellule endoteliali o eritroblasti. In particolare, le nuove cellule endoteliali mostrano la capacità di formare vasi capillari maturi in vivo che risultano efficaci nel prevenire il rimodellamento cardiaco post-infarto e migliorare la funzione cardiaca. Un vantaggio di tale approccio rispetto all'uso di cellule pluripotenti è la riduzione del rischio di formazione di teratomi, come spesso osservato in altri studi. Lo studio suggerisce un nuovo approccio terapeutico nel trattamento post-infarto ma dovrà essere esteso con un numero maggiore di modelli preclinici.

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.