

3. aprile

La rapamicina sopprime la neuroinfiammazione limitando l'attività di STING



Premessa

Le **malattie da accumulo lisosomiale (LSD)** sono un gruppo di oltre 70 malattie caratterizzate da disfunzione lisosomiale, la maggior parte delle quali sono ereditate come tratti autosomici recessivi.

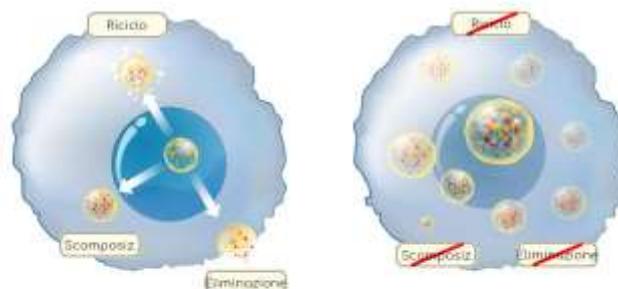
Questi disturbi sono rari individualmente ma collettivamente colpiscono 1 su 5.000 nati vivi.

Gli **LSD** tipicamente si presentano durante l'infanzia e la fanciullezza, sebbene si verificano anche forme ad esordio in età adulta. La maggior parte degli **LSD** hanno un decorso clinico neurodegenerativo progressivo, sebbene siano frequenti sintomi in altri sistemi di organi.

I geni associati **all'LSD** codificano diverse proteine lisosomiali, inclusi gli enzimi lisosomiali e le proteine della membrana lisosomiale. Il lisosoma è il fulcro cellulare chiave per il catabolismo, il riciclaggio e la segnalazione delle macromolecole, e i difetti che compromettono una qualsiasi di queste funzioni causano l'accumulo di macromolecole non digerite o parzialmente digerite nei lisosomi (cioè "immagazzinamento") o compromettono il trasporto di molecole, che può provocare danni cellulari.

ù

Malattia da accumulo lisosomiale



Di conseguenza, la patogenesi cellulare di queste malattie è complessa e attualmente non è completamente compresa.

Diverse LSD possono essere trattate con terapie approvate e specifiche per la malattia, basate principalmente sulla **sostituzione enzimatica**. Tuttavia, sono state sviluppate e approvate anche **terapie con piccole molecole**, tra cui la riduzione del substrato e le terapie chaperone, per alcune **LSD**, mentre la terapia genica e l'editing del genoma sono in fasi precliniche avanzate e, per alcuni disturbi, sono già passati alla clinica.

Platt FM et al A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiff CJ. **Lysosomal storage diseases**. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 1;4(1):27.

Lisosomi e glicosfingolipidi

I *glicosfingolipidi* sono componenti specifici del tipo cellulare del coating delle membrane plasmatiche dei mammiferi. I *gangliosidi*, glicosfingolipidi contenenti acido sialico, sono particolarmente arricchiti sulle superfici neuronali.

Come molecole anfifile, comprendono una *catena oligosaccaridica idrofila* attaccata a un'ancora di membrana idrofobica, *la ceramide*.

Mentre la formazione dei *glicosfingolipidi* è catalizzata da enzimi legati alla membrana lungo la via secretoria, *la degradazione* avviene sulla superficie delle vescicole intralisosomiali degli endosomi tardivi e dei lisosomi catalizzata in modo graduale da idrolasi solubili e assistita da piccole glicoproteine leganti i lipidi.

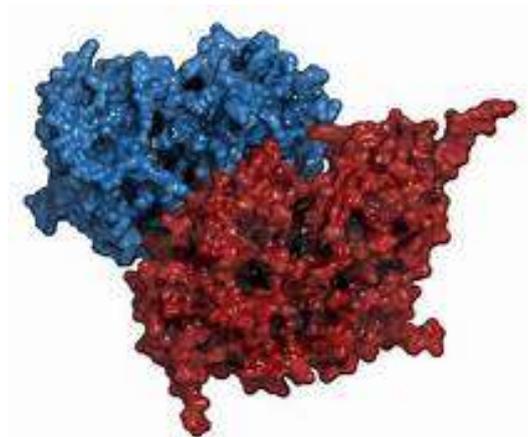
Difetti ereditari delle idrolasi lisosomiali o delle proteine che legano i lipidi causano l'accumulo di materiale non degradabile nelle malattie da accumulo lisosomiale (*gangliosidosi GM1 e GM2; malattie di Fabry, Gaucher e Krabbe; e leucodistrofia metacromatica*).

I processi catabolici sono fortemente modificati dalla composizione lipidica delle membrane che trasportano il substrato e l'accumulo patologico di composti di accumulo primario può innescare un accumulo di composti di accumulo secondari (*ad esempio, piccoli glicosfingolipidi e colesterolo nella malattia di Niemann-Pick*).

Breiden B et al Lysosomal Glycosphingolipid Storage Diseases. Annu Rev Biochem. 2019 Jun 20;88:461-485.

Le mutazioni nel gene che codifica per

l'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi (GCase)



sono responsabili della malattia di *Gaucher (GD)* e sono considerate il più forte fattore di rischio genetico per la malattia di *Parkinson (PD)* e la demenza a corpi di *Lewy (LBD)*.

La carenza di GCase porta ad un vasto accumulo di glucosilceramidi (GC) nelle cellule e contribuisce alla neuropatologia di GD, PD e LBD innescando la neuroinfiammazione cronica.

Pochi giorni fa il team della *School of Life Science and Technology, Key Laboratory of Developmental Genes and Human Disease dell' università di Nanjing (Cina)* hanno pubblicato il report

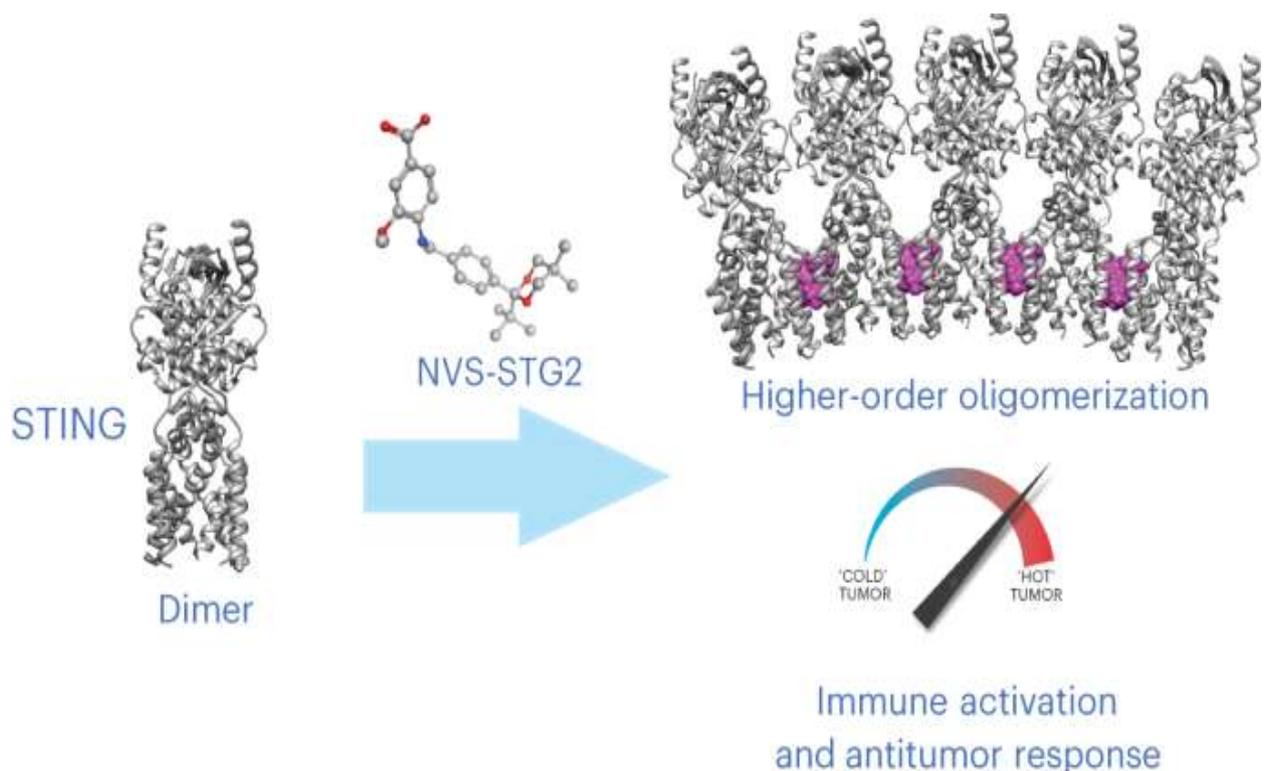
Wang R et al.

Glucosylceramide accumulation in microglia triggers STING-dependent neuroinflammation and neurodegeneration in mice.

Sci Signal. 2024 Mar 26;17(829):eadk8249.

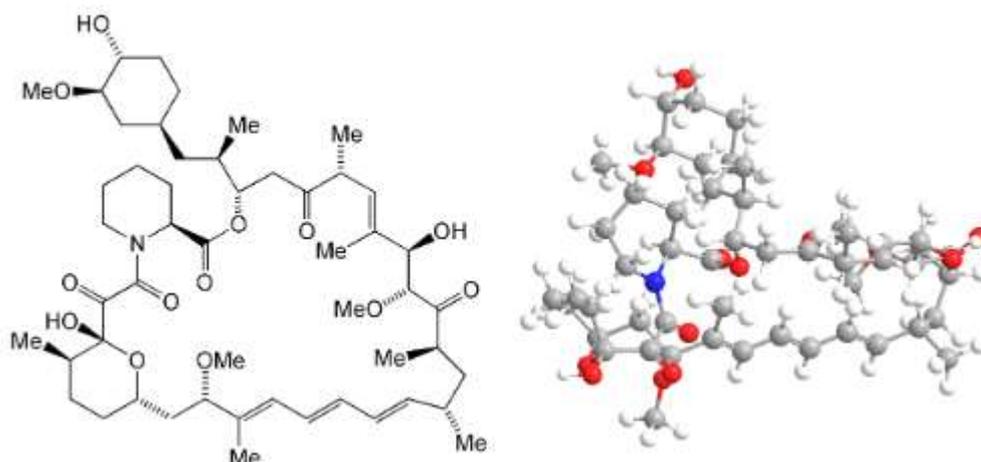
Dimostrando che **l'accumulo di GC** all'interno della microglia indotto dall'inibizione farmacologica di **GCCase** ha innescato **un'inflammatione dipendente** da **STING**, che ha contribuito alla perdita neuronale sia in vitro che in vivo.

Lo stimolatore dei geni dell'interferone (STING) è una proteina dimerica adattatrice transmembrana che svolge un ruolo chiave nella risposta immunitaria innata umana alle infezioni ed è stata sfruttata terapeuticamente per la sua attività antitumorale. L'attivazione di STING richiede la sua oligomerizzazione di alto ordine, che potrebbe essere indotta dal legame del ligando endogeno, cGAMP, al dominio di legame del ligando citosolico.



L'accumulo di GC nella microglia ha indotto la perdita di DNA mitocondriale (mtDNA) nel citosol per innescare l'inflammatione dipendente da STING.

La **rapamicina**, un composto che promuove l'attività lisosomiale,



ha **migliorato la funzione mitocondriale**, diminuendo così la **segnalazione STING**.

Inoltre, il danno lisosomiale causato **dall'accumulo di GC** ha portato a difetti nella degradazione di **STING attivato**, esacerbando ulteriormente l'infiammazione mediata dalla microglia.

Pertanto, limitare l'attività STING può essere una strategia per sopprimere la neuroinfiammazione causata dal deficit di GCase.

A proposito della RAPAMICINA

Nel 1964, **Georges Nogrády**, microbiologo dell'Università di Montreal, in Canada, fece parte di una spedizione scientifica sull'Isola di Pasqua, nell'Oceano Pacifico meridionale. La loro missione era studiare perché gli indigeni non contraevano l'infezione da tetano, nonostante le condizioni pedoclimatiche favorevoli alla crescita del batterio *Clostridium tetanii*. Per fare questo, hanno raccolto campioni del terreno. Dopo aver esaminato più di 60 campioni di terreno, hanno trovato solo una singola spora di batteri. **Georges Nogrády** ha inviato i campioni raccolti alla *Ayerst Pharmaceuticals*, a Montreal. Dopo anni di scrupoloso lavoro, i ricercatori hanno scoperto che un batterio produceva un composto con attività *fungicida* che chiamarono rapamicina, in seguito ribattezzato sirolimus. Il primo nome, rapamicina, si riferiva a *Rapa Nui*, il nome della località dell'Isola di Pasqua nella lingua madre. Sirolimus (rapamicina) ha dimostrato di essere un efficace immunosoppressore. Tuttavia, nel 1982, *la Ayerst Pharmaceuticals* subì una ristrutturazione e il progetto di ricerca per quella che allora veniva ancora chiamata rapamicina fu interrotto. Dopo la sua integrazione nel laboratorio nordamericano *Wyeth*, formando la divisione *Wyeth-Ayerst*, furono ripresi i progetti in corso. È stato necessario attendere fino al 1999 perché il sirolimus (rapamicina) ricevesse l'autorizzazione da parte della *Food and Drug Administration* statunitense come farmaco immunosoppressore. Una modifica chimica della molecola originale è stata approvata per il trattamento del cancro al rene nel 2007. Due anni dopo, nel 2009, i ricercatori dei *Jackson Laboratories* di *Main*, negli Stati Uniti, scoprirono che il sirolimus (rapamicina) prolungava la sopravvivenza dei topi, una sorta di "elisir di giovinezza". Oggi il sirolimus (rapamicina) – ora di proprietà della multinazionale *Pfizer* – fa parte dell'arsenale per la prevenzione del rigetto dopo il trapianto di organi.

ANTONIETTA

Antonietta 66 anni riferisce prurito e desquamazione del viso e del cuoio capelluto negli ultimi mesi.

Ha provato diversi shampoo antiforfora e lozioni da banco senza alcun sollievo.

Non ha diagnosi mediche note ma ha perso involontariamente *4,5 kg negli ultimi 6 mesi*.

L'esame obiettivo rivela desquamazione giallastra ed eritema delle pieghe nasolabiali e della pelle intorno alle sopracciglia

Ha anche desquamazione grassa del cuoio capelluto.



Quale dei seguenti test è più appropriato per Antonietta?

- » 1-Test cutaneo alla tubercolina
- » 2-Esame delle feci per uova e parassiti
- » 3-Test degli anticorpi dell'HIV
- » 4-Test degli anticorpi treponemici
- » 5-Misurazione del livello dell'enzima di conversione dell'angiotensina

