

Differenze nell'espressione e nella regolazione del citocromo P450 – Un approccio comparativo

M. Dacasto, V. Zancanella, M. Giantin

Dipartimento di Biomedicina Comparata e Alimentazione, Università degli Studi di Padova, Agripolis Legnaro (Padova), Italia

Il citocromo P450 (P450) è una superfamiglia di enzimi farmaco-metabolizzanti, classificati in base all'omologia nella sequenza aminoacidica, preposti al metabolismo ossidativo tanto di xenobiotici quanto di importanti composti endogeni (i.e., steroidi, acidi biliari).

Molti progressi sono stati compiuti circa la caratterizzazione funzionale di questi importanti enzimi detossificanti: *in primis*, sono stati individuati specifici substrati e distinti gli effetti modulatori di fattori intrinseci (i.e., genetici, fisiologici) o attribuibili allo xenobiotico (i.e., interazioni tra farmaci, induzione ed inibizione enzimatica). Conseguentemente all'avvento della biologia molecolare, ne sono stati quindi chiariti gli specifici meccanismi di regolazione. In tale contesto, particolare rilevanza ha assunto la scoperta di importanti fattori di trascrizione (e.g., i recettori nucleari) nonché di regolatori dell'espressione genica (i.e., co-attivatori, co-repressori, RNA non codificanti). Infine, l'utilizzo di metodologie 'omiche' (i.e., trascrittomica) ha prodotto un elevato numero di dati che ha consentito, tra l'altro, di caratterizzare la risposta individuale agli xenobiotici (e ai farmaci in particolare).

Nell'uomo e nelle specie da laboratorio, il P450 è stato ed è tuttora oggetto di studi estensivi; per contro, nelle specie di interesse veterinario le conoscenze sono tuttora superficiali e frammentarie. Tra le possibili cause, (a) la presenza di significative differenze di specie (i.e., diversa affinità dei substrati estrapolati dall'uomo nei confronti di isoforme ritenute ortologhe); (b) la ridotta disponibilità di finanziamenti per progetti di ricerca volti a chiarire aspetti fondamentali (i.e., la regolazione) o applicativi (i.e., definizione di *biomarker*, fenotipizzazione), nonché (c) la presenza di un *gap* culturale non solo tra ricercatori dell'area biomedica e delle scienze veterinarie, ma ancor più tra questi ultimi ed i liberi professionisti, le associazioni di categoria (i.e., allevatori) e gli Enti di ricerca pubblici (i.e., gli istituti Zooprofilattici Sperimentali) o privati (il settore della sanità animale dell'industria farmaceutica).

Ciononostante, l'avvento delle tecnologie *high-throughput*, di un approccio complesso all'analisi dei dati ottenuti (*system biology*) nonché dell'interesse della comunità scientifica nei confronti della biodiversità ha oggi consentito il sequenziamento dell'intero genoma di molte specie di interesse veterinario, fornendo quindi strumenti utili per uno studio comparativo più approfondito del P450. Alla caratterizzazione degli enzimi biotrasformativi basata sull'attività catalitica, oggi si affiancano metodologie bio-molecolari quali la PCR, l'immunolettroforesi, i *microarray* ed il sequenziamento. Allo stato attuale della conoscenza, i dati pubblicati si possono ricondurre alle seguenti tematiche: (a) spiegare (*in silico*) le differenze specie-specifiche nell'espressione, nella regolazione e nell'attività catalitica; (b) approfondire gli effetti di fattori non genetici (incluso anche la dieta) sull'espressione costitutiva del citocromo nonché dei recettori nucleari coinvolti nella sua regolazione; (c) identificare polimorfismi genetici che giustifichino l'eventuale diversa risposta agli xenobiotici (incluse le eventuali correlazioni con il fenotipo produttivo). Le specie più studiate sono il cane, il suino, il bovino, il pollo ed i pesci.

In chiave futura, occorrerà implementare ulteriormente le conoscenze sulla biologia molecolare del P450 nelle specie veterinarie, utilizzando non solo le summenzionate ma anche ulteriori metodologie *in vitro* (i.e., saggi *'organ-on-a-chip'*). Tutto ciò potrà essere perseguito attraverso la definizione di nuove reti di collaborazione scientifica, un miglior approccio metodologico alla ricerca nonché l'impiego di giovani ricercatori con competenze nelle emergenti metodologie.