

Impatto degli inibitori delle istone deacetilasi ad ampio spettro e selettivi sulla risposta neuroinfiammatoria e possibili implicazioni neurotossiche

M. Boraso¹, N. Marchetti¹, A. Galmozzi², V. Galbiati¹, E. Corsini¹, C.L. Galli¹, M. Marinovich¹, N. Mitro², M. Crestani², B. Viviani¹

¹Laboratorio di Tossicologia, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

²Laboratorio 'Giovanni Galli' di Biochimica e Biologia Molecolare del Metabolismo-Spettrometria di Massa, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Alcuni inibitori dell'istone deacetilasi (HDACis) sono entrati in sperimentazione clinica come agenti antitumorali ed evidenze precliniche hanno suggerito un possibile utilizzo di queste molecole per la cura di disturbi legati al sistema nervoso centrale. La neuroinfiammazione è una caratteristica comune a molte patologie cerebrali ed è implicata nella loro insorgenza e progressione. Sebbene sia emerso il potenziale anti-infiammatorio degli HDACis ad ampio spettro in modelli di patologie infiammatorie periferiche, il loro impatto sulla risposta neuroinfiammatoria richiede ancora degli approfondimenti.

Nel presente studio abbiamo approfondito la capacità degli inibitori dell'istone deacetilasi di modulare la risposta infiammatoria utilizzando un modello *in vitro* di neuroinfiammazione; sono stati considerati sia inibitori ad ampio spettro, quali la tricostatina A (TSA) e l'acido idrossamico suberoililide (SAHA), che inibitori selettivi per la classe I (MS275) e la classe II (MC1568).

A questo scopo, colture primarie di cellule gliali sono state esposte a lipopolisaccaride (LPS) 10 ng/ml, in presenza o in assenza dei diversi inibitori. TSA (0.1-100nM) aumenta, con un andamento dose-dipendente, l'espressione e il rilascio delle citochine pro-infiammatorie interleuchina-1beta (IL-1beta) e fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF-alfa) indotte da LPS. Diversamente, TSA riduce la produzione della citochina anti-infiammatoria interleuchina-10 (IL-10) da cellule gliali stimulate con LPS. L'effetto è evidente solo quando le cellule sono esposte a LPS e TSA contemporaneamente. Il potenziamento della risposta neuroinfiammatoria si osserva anche in seguito a trattamento con concentrazioni nanomolari di SAHA (50-100nM), che aumentano la produzione delle citochine pro-infiammatorie indotta da LPS. L'effetto è opposto a concentrazioni di SAHA micromolari (2.5-5µM). La metalloproteasi9 (MMP9) sembra essere implicata nella modulazione del potenziato rilascio delle citochine mediato da SAHA. Infine, è stato osservato che l'esposizione delle cellule gliali a MS275 (100-500nM) riduce il rilascio di TNF-alfa indotto da LPS, mentre il trattamento con MC1568 (100-500nM) lo potenzia.

I nostri risultati suggeriscono che la modulazione della risposta neuroinfiammatoria da parte degli HDACis dipende da diversi fattori: le condizioni di esposizione, la concentrazione e il tipo di HDACis considerato. Comprendere l'impatto dei diversi HDACis sulla neuroinfiammazione diventa rilevante per evitare, in determinate condizioni, la possibilità di esacerbare la risposta infiammatoria a livello del sistema nervoso centrale con possibili implicazioni neurotossiche.