

DANNO AL DNA E STRESS OSSIDATIVO IN FIBROBLASTI CUTANEI DI PAZIENTI CON DERMATITE ERPETIFORME (DE)

Lombardo G.¹, Doneda L.², Roncoroni L.³, Muratori S.⁴, Marabini L.⁵

¹ *Dipartimento di Scienze e politiche ambientali, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia*

² *Dipartimento di Scienze biomediche, chirurgiche e, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia*

³ *Centro per la prevenzione e diagnosi della malattia celiaca, Università degli Studi di Milano*

⁴ *Fondazione IRCCS, Milano, Italia Unità di dermatologia, dipartimento di fisiopatologia, Università degli Studi di Milano Fondazione IRCCS Milano, Italia*

⁵ *Dipartimento di Scienze e politiche ambientali, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia*

La dermatite erpetiforme è una rara patologia autoimmune a decorso cronico-ricidivante; è correlata ad un'enteropatia glutine sensibile, indistinguibile dalla malattia celiaca e caratterizzata da un quadro istologico e immunopatologico tipico, con deposito di IgA anti-transglutaminasi e attivazione linfocitaria CD4+. La dermatite erpetiforme e anche la malattia celiaca sono patologie multifattoriali in cui fattori genetici predisponenti (presenza di alplotipi HLA-DQ2 e/o HLA-DQ8), ambientali (esposizione alla gliadina del glutine) e disregolazione del sistema immunitario svolgono un ruolo decisivo. Scopo del lavoro è stato quello di caratterizzare la situazione di stress ossidativo (ROS e GSH/GSSG) e il danno genotossico (mediante comet test e γ H2AX) in fibroblasti ottenuti da pazienti DE ma in dieta aglutinata e pazienti controllo non celiaci. Lo studio ha coinvolto 8 pazienti controllo (M e F età dai 50 ai 75 anni) e pazienti diagnosticati DE (M e F dai 20 ai 70 anni). E' stata valutata la situazione basale e dopo stimolo con trattamento con il peptide maggiormente immunogenico 33-mer (100 μ M dopo 24-48-72 h) o con Gliadina digerita enzimaticamente per 24h (1 mg/ml). E' noto che la compromissione dell'equilibrio redox causa gravi danni a proteine, lipidi e DNA. Negli ultimi dieci anni diversi studi hanno dimostrato che l'esposizione al glutine determina uno squilibrio ossidativo intracellulare degli enterociti caratterizzato da: un aumento dei livelli di prodotti di perossidazione lipidica (4-idrossi-2 (E) - nonenal (4-HNE), con una diminuzione del rapporto di GSH/GSSG e diminuzione del numero di gruppi sulfidrilici legati alle proteine. Infine, i ROS possono indurre la formazione di prodotti di DNA ossidativo con lesione di 8-idrossi guanosina (8-oxodG), che è considerato come un marcatore di mutagenicità. Il danno ossidativo può portare a rotture al singolo o doppio filamento del DNA, mutazioni frameshift e anomalie cromosomiche. Interessante è la situazione basale dei fibroblasti dei pazienti DE che evidenzia non solo una situazione tipica di stress ossidativo (aumento dei ROS e aumento del rapporto GSH/GSSG probabilmente a causa di un continuo stimolo infiammatorio) ma anche un aumento significativo di danno al DNA (Comet test) rispetto alla situazione dei fibroblasti controllo (non celiaci). I fibroblasti DE rispondono al trattamento con mer-33 e gliadina con un incremento di danno al DNA altamente significativo rispetto al basale DE e soprattutto rispetto ai valori di controllo. Il danno è strettamente correlato alla produzione di ROS e alla diminuzione del rapporto GSH/GSSG come evidenza di danno ossidativo.