

RUOLO DELL'ALDH2 NELLA PERDITA DELLE FUNZIONI METABOLICHE, PROLIFERATIVE E MIGRATORIE DELLE CELLULE ENDOTELIALI

Nannelli G.¹, Giorgio V.², Donnini S.¹, Bernardi P.², Ziche M.¹

¹ *Dipartimento di Scienze della vita, Università di Siena, Siena, Italia*

² *Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova, Padova, Italia*

Nonostante le cellule endoteliali ricavino gran parte dell'energia dal metabolismo anaerobio, esse possiedono e sfruttano un modesto ma importante network mitocondriale. Gli stessi mitocondri possiedono una considerevole riserva respiratoria, la quale gioca un ruolo importante nella risposta difensiva delle cellule ad eventi di stress ossidativo. In questo contesto però, gli aspetti meccanicistici del crosstalk tra metabolismo e funzioni endoteliali non sono stati ancora pienamente compresi (1).

Le aldeide deidrogenasi (ALDHs) di origine umana rappresentano una famiglia di 19 isoforme che rivestono importanti funzioni fisiologiche e tossicologiche. In particolare, l'aldeide deidrogenasi 2 (ALDH2) è un enzima mitocondriale coinvolto principalmente nella detossificazione dell'acetaldeide e di altre aldeidi tossiche, come il 4-idrossinoneale (4-HNE).

Nel nostro laboratorio è stato precedentemente dimostrato che L'ALDH2 rappresenta un target per gli effetti dannosi del peptide beta-amiloide che portano a disfunzione endoteliale e l'acquisizione di un fenotipo senescente (2).

Lo scopo del nostro studio è stato quindi quello di investigare il ruolo dell'ALDH2 nelle funzioni bioenergetiche dei mitocondri ed il coinvolgimento dell'enzima stesso nel mantenimento delle funzioni endoteliali in cellule endoteliali HUVECs (Human Umbelical Vein Endothelial Cells).

I dati mostrano che il silenziamento dell'ALDH2 provoca una riduzione della respirazione mitocondriale massima e della riserva respiratoria. Inoltre la "loss-of-function" dell'ALDH2 è associata a un'inibizione della migrazione e proliferazione cellulare, indici della perdita della capacità pro-angiogenica dell'endotelio.

Questi risultati suggeriscono che promuovere l'attività di questo enzima aiuta a preservare le funzioni endoteliali e la capacità della cellula di difendersi da eventi stressogeni. Inoltre, l'ALDH2 può rappresentare una nuova strategia terapeutica per il trattamento di patologie associate a disfunzione endoteliale.

References

1) Potente et al. (2017). *Annu Rev Physiol.* 79, 43–66.

2) Solito et al. (2010). *J Cell Sci.* 26, 1952–1961.