

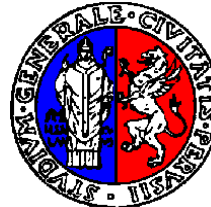
Perugia, 10 aprile 2018

Descrizione progetto “Il catabolismo del triptofano come possibile nuovo bersaglio farmacologico nella prevenzione e terapia del diabete mellito di tipo 1”
Prof.ssa Ursula Grohmann-Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Perugia

Il sistema immunitario è caratterizzato da un delicato equilibrio fra uno stato di tolleranza nei confronti di antigeni "self" e uno stato di immunità verso antigeni derivanti da agenti patogeni. Recenti studi hanno dimostrato un ruolo cruciale del catabolismo del triptofano e dei suoi prodotti (collettivamente noti come chinurenine) nell'induzione di tolleranza periferica. L'enzima indoleamina 2,3-diossigenasi 1 (IDO1) è un enzima intracellulare contenente un gruppo eme che catalizza la reazione iniziale e limitante della degradazione del triptofano attraverso la via delle chinurenine. IDO1 è altamente espresso in una grande varietà di tessuti umani così come in cellule del sistema immune quali macrofagi e cellule dendritiche ed è indotto in diversi stati infiammatori dall'interferone- γ (IFN- γ) ed altre citochine pro-infiammatorie. La produzione di IFN- γ e l'induzione di IDO1 rappresentano un importante meccanismo di difesa antimicrobico che si è instaurato precocemente durante il processo evolutivo. Il meccanismo di IDO1 si è successivamente perfezionato nella cellula eucariota, assumendo così un ruolo critico nei meccanismi di immunoregolazione durante le infezioni, la gravidanza, l'autoimmunità, i trapianti e i tumori. La deplezione locale del triptofano nel microambiente tissutale e la produzione di chinurenine immunoregolatrici sono da annoverare tra i potenziali meccanismi responsabili delle molteplici attività osservate a seguito dell'induzione di IDO1.

Il diabete mellito di tipo 1 (T1D) è una malattia causata dalla distruzione autoimmune delle cellule β del pancreas che producono insulina. Il meccanismo che sta alla base di questa aggressione consiste in una attivazione inappropriata della risposta immunitaria dei linfociti T verso componenti di queste cellule alle quali il sistema immunitario dovrebbe essere “tollerante”. Si potrebbe dunque pensare di ridirigere la risposta immunitaria verso detto stato di “tolleranza”. Nel 2003, il nostro gruppo ha scoperto che le cellule dendritiche di topi NOD femmina (che sviluppano un patologia molto simile a quella del T1D umano) esprimono IDO1 a livelli molto più bassi dei topi normali, anche in seguito a stimolazione con IFN- γ (Grohmann et al., J. Exp. Med., 2003). La causa di tale difetto è imputabile ad un'accelerata degradazione proteasomiale dell'enzima IDO1 mediata dalla citochina IL-6. Infatti, la somministrazione a topi NOD di bortezomib, un farmaco inibitore della degradazione proteasomiale, protegge tali topi dallo sviluppo della malattia Otabona et al., Front. Immunol., 2017).

Università degli Studi di Perugia
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sezione di Farmacologia
Prof.ssa Ursula Grohmann



In uno studio recentemente pubblicato dal nostro gruppo nella rivista internazionale *Journal of Clinical Investigation- Insight*, abbiamo potuto dimostrare che un importante difetto di IDO1 esiste anche nelle cellule del sangue di almeno 2/3 dei pazienti pediatrici affetti da T1D, esaminati a paragone con controlli sani. Nella metà dei pazienti con difetto di IDO1, Actemra o Tocilizumab, un anticorpo monoclonale che blocca gli effetti di IL-6 e che è già in terapia per i pazienti con artrite giovanile, ripristina in vitro l'espressione di IDO1 a livelli normali. I nostri dati pertanto indicano che il successo di un'immunoterapia efficace in pazienti con T1D necessita di una stratificazione e quindi di una selezione dei pazienti in base a specifici markers, tra i quali IDO1 potrebbe rappresentare quello cruciale. Studi in corso in collaborazione con il gruppo del Dr. Matthias Von Herrath di La Jolla, USA, mirano a studiare l'espressione di IDO1 anche a livello del pancreas di cadaveri di pazienti con T1D rispetto a controlli sani.

Cogliamo l'occasione per ringraziare chi ci ha sostenuto in questa ricerca e ne approfittiamo per ricordare che è molto importante per noi continuare a ricevere delle donazioni, anche se di non grande entità, al fine di coprire in parte le spese per reagenti (quali anticorpi monoclonali e agenti di preparazione e fissaggio per saggi di immunoistochimica) e/o piccola strumentazione (micropipette e omogenizzatore).

Prof. ssa Ursula Grohmann

Dipartimento di Medicina Sperimentale Tel. +39/075/585-8240
Sezione di Farmacologia
Piazza Gamboli, n. 1
Edificio C Piano 4°
06132 Perugia

e-mail: ugrohmann@unipg.it
ursula.grohmann@unipg.it