

Proposed Research Theme - PhD program in Nutraceuticals, functional foods and human health - XXXIX cycle

Tutor proponente: Ester Pagano

Co-tutor: Angelo A. Izzo

Nutraceutical potential of TRPV dietary ligands in gastrointestinal diseases driven by inflammation

Diet has a key role in the gut homeostasis, impacting microbial composition, gut permeability, and host immunity. Alterations in single food groups have far ranging implications, including the pathogenesis of inflammatory bowel diseases (IBD) (1). Dietary supplementation of natural ligands of transient receptor potential (TRP) channels has been shown to have beneficial effects in several diseases such as obesity and diabetes (2).

TRP channels belong to a large superfamily of polymodal sensors, which are classified into seven subfamilies and convert environmental changes into cellular signalling (3). Of note, many of TRP reported ligands are food-derived molecules (4). Recently, it has been proved that the TRP vanilloid (TRPV) subfamily clearly displays a differential expression in the ulcerative colitis (UC) patients compared with the controls, suggesting a pivotal role in the pathophysiology of IBD (5).

The main aim of this project is to evaluate the effect of TRPV dietary ligands in the prevention of IBD and colitis-associated cancer (CAC). Among TRPV channels, we will primarily investigate the nutraceutical potential of the member 4 (TRPV4) and member 3 (TRPV3), which are highly expressed in the intestine and involved in inflammatory processes (6,7).

For the achievement of our goals, experiments will be performed in: i) primary intestinal and immune cells, ii) human biopsies collected from IBD and CRC patients and iii) experimental model of colitis [induced by dextran sulfate sodium (DSS)] and of CAC [induced by azoxymethane (AOM) and DSS].

Potenziale nutraceutico di ligandi naturali dei recettori TRPV nelle patologie gastrointestinali su base infiammatoria

La dieta ha un ruolo chiave nell'omeostasi intestinale, impattando microbiota, permeabilità intestinale e funzionalità del sistema immunitario. Le alterazioni in singoli gruppi alimentari hanno diverse implicazioni patologiche ed una forte correlazione con la patogenesi delle malattie infiammatorie intestinali (MICI) (1). Una dieta ricca in ligandi naturali dei recettori canale, che determinano variazioni transitorie di potenziale (TRP), ha effetti benefici in diverse malattie come l'obesità ed il diabete (2). I canali TRP appartengono ad una grande superfamiglia di recettori polimodali, classificati in sette sottofamiglie, che convertono cambiamenti ambientali in segnali cellulari (3). È interessante sottolineare come molti dei ligandi dei recettori TRP siano presenti nella dieta (4). Recentemente, è stato dimostrato che la sottofamiglia TRP vanilloide (TRPV) ha un'espressione differenziale nei pazienti con colite ulcerosa (UC) rispetto ai controlli, suggerendone un ruolo fondamentale nella fisiopatologia della MICI (5).

L'obiettivo principale di questo progetto è valutare l'effetto di ligandi naturali dei recettori TRPV nella prevenzione delle MICI e del tumore associato a colite (CAC). All'interno della famiglia di canali TRPV, sarà inizialmente valutato il potenziale nutraceutico dei membri 4 (TRPV4) e 3 (TRPV3), altamente espressi nell'intestino e coinvolti in processi infiammatori (6,7).

Per il raggiungimento dei nostri obiettivi, gli esperimenti saranno eseguiti in: i) cellule primarie intestinali e immunitarie, ii) biopsie umane raccolte da pazienti con IBD e CRC e iii) modelli sperimentali di colite [indotta da sodio solfato di destrano (DSS)] e di CAC [indotto da azossimetano (AOM) e DSS].

Referenze

- (1) Levine, A., R. Sigall Boneh, and E. Wine. 2018. 'Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases', Gut, 67: 1726-38.
- (2) Zsombok A, Derbenev AV. TRP Channels as therapeutic targets in diabetes and obesity. Pharmaceuticals (Basel) 2016;9:50.
- (3) Nilius B, Szallasi A. Transient receptor potential channels as drug targets: from the science of basic research to the art of medicine. Pharmacol Rev. 2014;66:676-814.
- (4) Vetter I, Lewis RJ. Natural product ligands of TRP channels. Adv Exp Med Biol. 2011;704:41-85.
- (5) Toledo Mauriño JJ, Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Barreto-Zuñiga R, Martínez Benítez B, Granados J, et al. TRPV Subfamily (TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPV5, and TRPV6) Gene and Protein Expression in Patients with Ulcerative Colitis. J Immunol Res. 2020 May 8;2020:2906845.
- (6) Xu H, Ramsey IS, Kotecha SA, Moran MM, Chong JA, Lawson D, et al. TRPV3 is a calcium-permeable temperature-sensitive cation channel. Nature. 2002 Jul 11;418(6894):181-6. doi: 10.1038/nature00882.
- (7) Vergnolle N. TRPV4: new therapeutic target for inflammatory bowel diseases. Biochem Pharmacol. 2014 May 15;89(2):157-61.

FUNDS

PRIN 2022 (Angelo A. Izzo)