TRPV3 nell'inflammatione intestinale e nel tumore associato a colite: ruolo funzionale e target farmacologico

I recettori canale che determinano variazioni transitorie di potenziale (TRP, *Transient Receptor Potential Channels*) appartengono ad una grande superfamiglia di recettori polimodali che convertono diversi tipi di stimoli in segnali cellulari. I canali TRP sono classificati in sette sottofamiglie che mediano un ampio spettro di processi cellulari (Nilius e Szallasi, 2014). Recentemente, è stato riportato che la sottofamiglia vanilloide (TRPV) ha un'espressione differenziale nei pazienti con colite ulcerosa (CU) rispetto agli individui sani, suggerendone un ruolo fondamentale nella fisiopatologia delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) (Toledo et al., 2020). All'interno della famiglia TRPV, il nostro progetto si propone di valutare il ruolo funzionale del membro 3 (TRPV3), attivato da temperature di 35-39 °C ed altamente espresso nell'intestino (Xu et al., 2002). L'espressione del TRPV3 segue un gradiente lungo il tratto gastrointestinale, raggiungendo la più alta espressione nel colon distale (Bischof et al., 2020). Inoltre, nonostante uno studio riporti che un polimorfismo mononucleotidico (SNP) in TRPV3 può essere un fattore di rischio per l'incidenza di cancro coloretale (CRC) (Hoeft et al., 2010), il suo ruolo funzionale in tale tipo di tumore è completamente sconosciuto.

Considerando tali premesse, lo scopo del presente progetto è quello di esplorare il ruolo funzionale del recettore TRPV3 ed il suo potenziale terapeutico nelle malattie gastrointestinali associate ad un processo infiammatorio, includendo le MICI ed il cancro associato a colite (CAC).

Per il raggiungimento dei nostri obiettivi, gli esperimenti saranno eseguiti in: i) cellule intestinali ed immunitarie primarie, ii) organoidi colonici generati da topi wild-type (WT) e TRPV3- knockout (ko), e iii) biopsie umane prelevate da pazienti con MICI e CRC.

Inoltre, saranno utilizzati un modello di colite indotto da destrano sodio solfato (DSS), ed un modello di CAC indotto da azossimetano (AOM) e DSS in topi WT e TRPV3- ko.

References

- 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 Jul;66(3):676-814. doi: 10.1124/pr.113.008268.
- 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. doi: 10.1155/2020/2906845.
- 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.
- Bischof M, Olthoff S, Glas C, Thorn-Seshold O, Schaefer M, Hill K. TRPV3 endogenously expressed in murine colonic epithelial cells is inhibited by the novel TRPV3 blocker 26E01. *Cell Calcium.* 2020 Dec;92:102310. doi: 10.1016/j.ceca.2020.102310.
- Hoeft B, Linseisen J, Beckmann L, Müller-Decker K, Canzian F, Hüsing A, et al. Polymorphisms in fatty-acid-metabolism-related genes are associated with colorectal cancer risk. *Carcinogenesis.* 2010 Mar;31(3):466-72. doi: 10.1093/carcin/bgp325.

FUNDS

1. PRIN 2022 (Angelo A. Izzo)