



Università degli Studi di Napoli Federico II
Dipartimento di Farmacia
Dottorato di Ricerca in Scienza del Farmaco
XL Ciclo



COINVOLGIMENTO DELLA TRANSULFURATION PATHWAY NELLE PATOLOGIE A BASE INFIAMMATORIA: RUOLO DEI NUCLEOTIDI CANONICI E NON-CANONICI

TUTOR: Prof.ssa Emma Mitidieri COTUTOR: Prof Giuseppe Cirino

L'acido solfidrico (H₂S) è una importante molecola di segnalazione, sintetizzata endogenamente attraverso la via metabolica della transulfurazione (TSP) ad opera degli enzimi cistationina- β -sintasi (CBS) e cistationina- γ -liasi (CSE). H₂S può innescare molteplici vie di segnalazione e, quindi, esercitare diverse funzioni biologiche¹. Tra i diversi meccanismi d'azione attraverso i quali H₂S esercita la sua attività biologica, di recente, particolare attenzione è stata rivolta al signaling dei nucleotidi ciclici². H₂S regola direttamente la funzione delle proteine bersaglio attraverso la sulfidrilazione dei residui di cisteina e/o con effetti indiretti mediati dalle variazioni dei livelli intracellulari di nucleotidi ciclici (cAMP/cGMP). I nucleotidi ciclici sono importanti secondi messaggeri che svolgono un ruolo di rilievo nella trasduzione del segnale in diversi processi nell'organismo umano. In particolare, il signaling di cAMP e cGMP modula numerosi processi, tra cui la proliferazione cellulare, la differenziazione, la risposta infiammatoria, la peristalsi intestinale, la funzionalità della muscolatura liscia, l'aggregazione piastrinica e la lipolisi^{3,4}. In condizioni fisiologiche, H₂S può influenzare in modo differenziato l'attività dell'adenilciclasi (AC) attivandola o inibendola, svolgendo quindi un duplice ruolo nella risposta mediata dal cAMP. Inoltre, H₂S influenza l'attività della guanilciclasi solubile (sGC) e della fosfodiesterasi, modulando la funzione vascolare. In aggiunta, H₂S può indurre la sintesi di inosina monofosfato ciclico (cIMP), un nucleotide ciclico "non canonico" coinvolto nel controllo del tono vascolare⁵. Ad oggi, il contributo della cIMP nella risposta infiammatoria rimane sconosciuto. Sebbene i nucleotidi ciclici "canonici" e "non canonici" siano i secondi messaggeri che guidano il controllo di diversi processi biologici, la loro interazione con la TSP non è ancora ben definita.

Sulla base di queste evidenze, il progetto si propone di:

- 1) studiare il ruolo svolto dall'asse TSP/H₂S/nucleotidi ciclici in condizioni fisiologiche e in condizioni patologiche su base infiammatoria;
- 2) valutare il ruolo del nucleotide ciclico "non canonico" cIMP rispetto ai "canonici" cAMP e cGMP in condizioni fisiologiche e in condizioni patologiche su base infiammatoria;
- 3) identificare nuovi potenziali approcci terapeutici per modulare l'infiammazione.

REFERENCES

1. Cirino G et al., *Physiol Rev.* 2023; 103(1):31-276.
2. Cao X et al., *Biochem Pharmacol.* 2018; 149:20-28
3. Zaccolo M., et al., *Pharmacol. Rev.* 2021;73:278–309.
4. Singal A.K, et al. *JAMA.* 2021;326:165–176.
5. Mitidieri E, et al., *Br J Pharmacol.* 2021;178(18):3765-3782.