



Università degli Studi di Napoli Federico II

Dipartimento di Farmacia

Dottorato di Ricerca

Nutraceuticals, Functional Foods and Human Health
XLI Ciclo



PREVENZIONE E GESTIONE DEL DANNO MULTIORGANO ASSOCIATO ALLA META-INFIAMMAZIONE: IL RUOLO DEI COMPOSTI BIOATTIVI SOLFORATI DI ORIGINE ALIMENTARE E DELLE ACQUE

Tutor: Prof.ssa Mariarosaria Bucci

Co-tutor: Prof. Giuseppe Cirino

La meta-infiammazione è uno stato infiammatorio cronico, di bassa intensità, comunemente associato a disturbi metabolici quali: obesità, diabete di tipo 2 e invecchiamento (1,2). È caratterizzata da un'attivazione persistente delle vie immunitarie, da un'aumentata infiltrazione di cellule immunitarie nei tessuti metabolici e da elevati livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie (3,4). Questa infiammazione cronica compromette l'omeostasi tissutale, causando insulino-resistenza, atrofia muscolare, disfunzione mitocondriale e un danno multiorgano progressivo (5,6). Contrastare la meta-infiammazione è essenziale per ridurre la morbilità e la mortalità nelle persone anziane e obese (7). Studi recenti evidenziano il ruolo dell'alimentazione nella modulazione dell'infiammazione e nel ripristino della funzionalità d'organo. In particolare, è stato dimostrato che le verdure a base di crucifere, ricche di composti bioattivi contenenti zolfo (es. erucina, glucorafanina, sulforafano), esercitano effetti antinfiammatori, antiossidanti e citoprotettivi (8-10). La glucorafanina migliora la sarcopenia (11), mentre l'erucina contrasta le disfunzioni muscolari scheletriche e le complicanze vascolari associate all'obesità (12-13). Anche i composti organosolforati contenuti nell'aglio sono noti per modulare lo stato redox e la risposta immunitaria attraverso l'attivazione della pathway dell'acido solfidrico (H_2S ; 14). Studi epidemiologici dimostrano che donne asiatiche che assumono un'elevata quantità di crucifere presentano bassi livelli di citochine pro-infiammatorie (5). Questo progetto ha lo scopo di valutare un possibile effetto preventivo e terapeutico dei composti solforati naturali nella meta-infiammazione e nell'insufficienza multiorgano ad essa associata, concentrandosi sui meccanismi molecolari legati al signaling dell' H_2S e al ripristino dell'omeostasi tissutale. A tal fine saranno utilizzati modelli in vitro e in vivo di disfunzione metabolica ed infiammazione cronica per valutare i cambiamenti del profilo citochinico, della funzione mitocondriale, dell'integrità muscolare e dei marcatori sistemici di infiammazione. Inoltre, questo progetto potrebbe contribuire allo sviluppo di strategie nutrizionali personalizzate volte all'ottimizzazione del profilo metabolico e della funzionalità d'organo nel lungo termine, in individui affetti da condizioni metaboliche a rischio.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Collins KH, Herzog W, MacDonald GZ, Reimer RA, Rios JL, Smith IC, Zernicke RF, Hart DA. Obesity, Metabolic Syndrome, and Musculoskeletal Disease: Common Inflammatory Pathways Suggest a Central Role for Loss of Muscle Integrity. *Front Physiol.* 2018 Feb 23;9:112. doi: 10.3389/fphys.2018.00112.
- 2) Blaszczak AM, Bernier M, Wright VP, Gebhardt G, Anandani K, Liu J, Jalilvand A, Bergin S, Wysocki V, Somogyi A, Bradley D, Hsueh WA. Obesogenic Memory Maintains Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance. *Immunometabolism.* 2020;2(3):e200023. doi: 10.20900/immunometab20200023. M.S. Ellulu, I. Patimah, H. Khaza'ai, A. Rahmat, Y. Abed, Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications, *Arch Med Sci* 13 (2017) 851–863. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>.
- 3) Russo S, Kwiatkowski M, Govorukhina N, Bischoff R, Melgert BN. Meta-Inflammation and Metabolic Reprogramming of Macrophages in Diabetes and Obesity: The Importance of Metabolites. *Front Immunol.* 2021 Nov 5;12:746151. doi: 10.3389/fimmu.2021.746151.



Università degli Studi di Napoli Federico II

Dipartimento di Farmacia

Dottorato di Ricerca

Nutraceuticals, Functional Foods and Human Health

XLI Ciclo



- 4) Ramos-Lopez O, Martinez-Urbistondo D, Vargas-Nuñez JA, Martinez JA. The Role of Nutrition on Meta-inflammation: Insights and Potential Targets in Communicable and Chronic Disease Management. *Curr Obes Rep.* 2022 Dec;11(4):305-335. doi: 10.1007/s13679-022-00490-0.
- 5) Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
- 6) Fest J, Ruiter TR, Groot Koerkamp B, Rizopoulos D, Ikram MA, van Eijck CHJ, Stricker BH. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality in the general population: The Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2019 May;34(5):463-470. doi: 10.1007/s10654-018-0472-y.
- 7) Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, Patel HD, Isbell TS, Patel RP, Darley-USmar VM, Doeller JE, Kraus DW. Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Nov 13;104(46):17977-82. doi: 10.1073/pnas.0705710104
- 8) Martelli A, Citi V, Testai L, Brogi S, Calderone V. Organic Isothiocyanates as Hydrogen Sulfide Donors. *Antioxid Redox Signal.* 2020 Jan 10;32(2):110-144. doi: 10.1089/ars.2019.7888.
- 9) Bello I, Smimmo M, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Bucci M, Cirino G, Panza E, Brancaleone V. Erucin, an H₂S-Releasing Isothiocyanate, Exerts Anticancer Effects in Human Triple-Negative Breast Cancer Cells Triggering Autophagy-Dependent Apoptotic Cell Death. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 5;24(7):6764. doi: 10.3390/ijms24076764
- 10) Micheli L, Mitidieri E, Turnaturi C, Vanacore D, Ciampi C, Lucarini E, Cirino G, Ghelardini C, Sorrentino R, Di Cesare Mannelli L, d'Emmanuele di Villa Bianca R. Beneficial Effect of H₂S-Releasing Molecules in an In Vitro Model of Sarcopenia: Relevance of Glucoraphanin. *Int J Mol Sci.* 2022 May 25;23(11):5955. doi: 10.3390/ijms23115955
- 11) Smimmo M, Casale V, D'Andrea D, Bello I, Iaccarino N, Romano F, Brancaleone V, Panza E, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Katsouda A, Mitidieri E, Antoniadou I, Papapetropoulos A, Maione F, Castaldo S, Friuli M, Romano A, Gaetani S, Sorrentino R, Randazzo A, Cirino G, Bucci M, Filipovic M, Vellecco V. Defective protein persulfidation is involved in obesity associated skeletal muscle dysfunction: role of SIRT-1. *Redox Biol.* 2025 Jun;83:103645. doi: 10.1016/j.redox.2025.103645
- 12) Smimmo M, Casale V, Casillo GM, Mitidieri E, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Bello I, Schettino A, Montanaro R, Brancaleone V, Indolfi C, Cirino G, Di Lorenzo A, Bucci M, Panza E, Vellecco V. Hydrogen sulfide dysfunction in metabolic syndrome-associated vascular complications involves cGMP regulation through soluble guanylyl cyclase persulfidation. *Biomed Pharmacother.* 2024 May;174:116466. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116466
- 13) De Cicco P, Sanders T, Cirino G, Maloy KJ, Ianaro A. Hydrogen Sulfide Reduces Myeloid-Derived Suppressor Cell-Mediated Inflammatory Response in a Model of Helicobacter hepaticus-Induced Colitis. *Front Immunol.* 2018 Mar 27;9:499. doi: 10.3389/fimmu.2018.00499