

Il fumo di sigaretta induce espressione di COX-2 tramite traslocazione nucleare di beta-catenina: studi in vitro e in vivo

Silvia S. Barbieri*, Susanna Colli *, Elena Tremoli*, and Babette B. Weksler°

°Divisione di Medicina, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA; *Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia.

Il fumo di sigaretta rappresenta un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari ed è noto indurre l'espressione di cicloossigenasi-2 (COX-2) nelle lesioni aterosclerotiche. In questo studio sono stati esplorati i meccanismi molecolari attraverso cui il fumo di sigaretta (TS) può modulare l'attivazione di COX-2, enzima che svolge un ruolo chiave nel processo infiammatorio e nell'omeostasi e rimodellamento vascolare, fenomeni che si accompagnano all'insorgenza ed evoluzione della placca aterosclerotica. Il trattamento con TS, estratto acquoso del fumo di sigaretta, aumenta l'espressione e l'attività della COX-2 ed induce rapida traslocazione al nucleo ed accumulo di beta-catenina in una linea di cellule endoteliali cardiache (MCEC) immortalizzate mediante trasfezione di cellule primarie con un vettore lentivirale encoding genes per telomerasi e antigene SV40T. L'accumulo di beta-catenina a livello citoplasmatico e la sua conseguente traslocazione al nucleo indotta dal trattamento con TS, sono causate sia dalla rottura del complesso di membrana beta-catenina/VE-caderina che dalla ridotta degradazione, a livello di proteosoma, della beta-catenina stessa in seguito a fosforilazione. L'accumulo di beta-catenina indotta da TS è accompagnato da aumenti della fosforilazione/attivazione di Akt e di fosforilazione/inattivazione di GSK-3beta. Tali meccanismi sono mediati dall'enzima PI3K in quanto l'inibizione della sua attività previene l'espressione di COX-2 tramite riduzione della traslocazione al nucleo di beta-catenina e della fosforilazione di Akt e di GSK-3beta. Al contrario, il blocco dell'attività di GSK-3beta provoca induzione di COX-2 tramite ridotta fosforilazione di beta-catenina con conseguente accumulo a livello nucleare. Inoltre, l'inibizione dell'espressione di beta-catenina mediante trasfezione con siRNA inibisce drasticamente sia l'espressione che l'attività di COX-2 indotta da TS. Gli studi in vivo, condotti in topi ApoE^{-/-} esposti a fumo di sigaretta, confermano tali meccanismi molecolari. Infatti, nel tessuto cardiovascolare di questi animali si osserva aumento dell'espressione di COX-2 che si accompagna ad attivazione della via di trasduzione beta-catenina-Akt/GSK-3beta-mediata. I risultati di questi studi, in vitro ed in vivo, mettono in luce un nuovo meccanismo molecolare attraverso cui il fumo di sigaretta può contribuire all'insorgenza e alla evoluzione di patologie cardiovascolari.