

EFFETTI DELL'ATTIVAZIONE DI LXRS SULLA SINTESI DI NEUROSTEROIDI NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO IN UN MODELLO DI NEUROPATIA DIABETICA

Cermenati G.*, Giatti S.[°], Maschi O.*, Pesaresi M.[°], Saez E.[¶], De Fabiani E.*, Crestani M.*, Caruso D.*, Melcangi R.C.*, and Mitro N.*

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano.

[°]Department of Endocrinology, Università degli Studi di Milano.

[¶]Scripps Research Institute, USA.

L'aumento di steroidi neuroattivi a livello del sistema nervoso rappresenta un possibile approccio terapeutico per la neuropatia diabetica. Un simile effetto può essere ottenuto anche agendo sull'omeostasi del colesterolo. I recettori nucleari Liver X Receptors (LXRs) sono importanti nell'omeostasi del colesterolo, precursore per la sintesi degli steroidi. Lo scopo del lavoro è valutare se l'attivazione di questi recettori ha un ruolo nella modulazione della sintesi di neurosteroidi a livello del sistema nervoso centrale e periferico. Il modello di neuropatia diabetica utilizzato è rappresentato da ratti iniettati con streptozotocina (STZ). Dopo due mesi gli animali sono stati trattati per un mese con un ligando sintetico di LXRs (GW3965) oppure con il veicolo. Ratti non-diabetici presentavano una glicemia di circa 80 mg/dl, una sensibilità termica di circa 10 secondi e una conduttività nervosa di 30 m/sec. I ratti STZ presentavano una glicemia intorno a 700 mg/dl, una sensibilità termica di circa 25 secondi e la conduttività nervosa scendeva a 20 m/sec. La somministrazione di GW3965 ai ratti STZ non aveva effetto sui valori di glicemia ma migliorava i parametri di sensibilità termica e conduttività nervosa riportandoli ai livelli dei ratti non diabetici. Allo scopo di valutare l'effetto protettivo dell'attivazione di LXRs sulla neuropatia diabetica, abbiamo analizzato i livelli di neurosteroidi nel nervo sciatico e nel midollo mediante LC-MS/MS. I risultati hanno evidenziato un ridotto livello di androgeni e progestinici nei ratti STZ controllo. I ratti STZ trattati con GW3965 presentavano livelli di androgeni paragonabili agli animali STZ controllo, mentre la maggior parte degli steroidi progestinici risalivano ai livelli dei ratti non-diabetici nei due tessuti analizzati. In conclusione l'attivazione di LXRs migliora il fenotipo della neuropatia diabetica sia a livello del sistema nervoso centrale che periferico agendo principalmente sui livelli di steroidi neuroattivi.