

RUOLO DELL'ATTIVAZIONE DI LXR NELLA NEUROPATIA PERIFERICA INDOTTA DAL DIABETE

E. Brioschi¹, G. Cermenati¹, F. Abbiati¹, S. Cermenati², E. Saez³, E. De Fabiani¹, M. Crestani¹, L.M. Garcia-Segura⁴, R.C. Melcangi¹, and D. Caruso¹ and N. Mitro¹

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano.

²Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologie, Università degli Studi di Milano.

³Department of Chemical Physiology, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA.

⁴Instituto Cajal, C.S.I.C., Madrid, Spain.

La neuropatia periferica (NP) è una delle più comuni complicazioni indotte dal diabete (1). Questa patologia si manifesta con danni a livello dei nervi periferici dovuti ad alterazioni della guaina mielinica che si traducono in una diminuzione della velocità di conduzione nervosa (2). La mielina è una membrana biologica caratterizzata da un alto contenuto lipidico che le conferisce la capacità elettrico-isolante necessaria per la propagazione saltatoria dell'impulso nervoso. Recentemente abbiamo dimostrato che l'attivazione dei recettori nucleari Liver X Receptors (LXRs), promuovendo l'utilizzo di colesterolo intracellulare, è in grado di proteggere animali diabetici dallo sviluppo di NP (3). Inoltre gli LXRs regolano direttamente la sintesi degli acidi grassi, attivando l'espressione della Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c (SREBP-1c), noto fattore di trascrizione lipogenico.

L'obiettivo del nostro lavoro è stato quello di determinare se l'attivazione della lipogenesi mediata da LXR (tramite SREBP-1c) avesse un effetto protettivo sulle alterazioni della guaina mielinica dei nervi periferici di animali diabetici.

Lo studio è stato condotto su nervi periferici (sciatico) isolati da ratti controllo, ratti diabetici ottenuti tramite iniezione intraperitoneale di streptozotocina (modello sperimentale di diabete di tipo I) e ratti diabetici trattati con un ligando sintetico di LXR (GW3965). Mediante analisi in LC-MS/MS abbiamo dimostrato che il diabete, nel nervo sciatico, promuove l'accumulo di acidi grassi saturi che alterano la composizione lipidica della guaina mielinica. Parallelamente abbiamo osservato una diminuzione nei livelli di espressione dei geni chiave nella via biosintetica degli acidi grassi. Inoltre, gli animali diabetici mostravano anche una diminuzione significativa (circa il 60%) del livello di colesterolo di membrana, indicando una possibile alterazione della fluidità di membrana. Infine, il trattamento di animali diabetici con GW3965 ripristina i livelli di acidi grassi, di colesterolo e l'espressione di geni della via biosintetica degli acidi grassi a quelli osservati negli animali controllo. Questi effetti benefici si riflettono in un netto miglioramento di parametri fisiologici come la sensibilità termica e la velocità di conduzione nervosa. Questi dati suggeriscono che l'attivazione di LXR abbia un ruolo protettivo nella neuropatia periferica indotta dal diabete attraverso la modulazione del metabolismo lipidico.

Referenze:

1. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J (2001) Global and societal implication of the diabetes epidemic. *Nature*, 414: 782-787.
2. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL: Diabetic neuropathies (2000) *Diabetologia* 43:957-973.
3. Cermenati G, Giatti S, Cavaletti G, Bianchi R, Maschi O, Pesaresi M, Abbiati F, Volonterio A, Saez E, Caruso D, Melcangi RC, Mitro N (2010) *The Journal of Neuroscience*, 30:11896-11901.