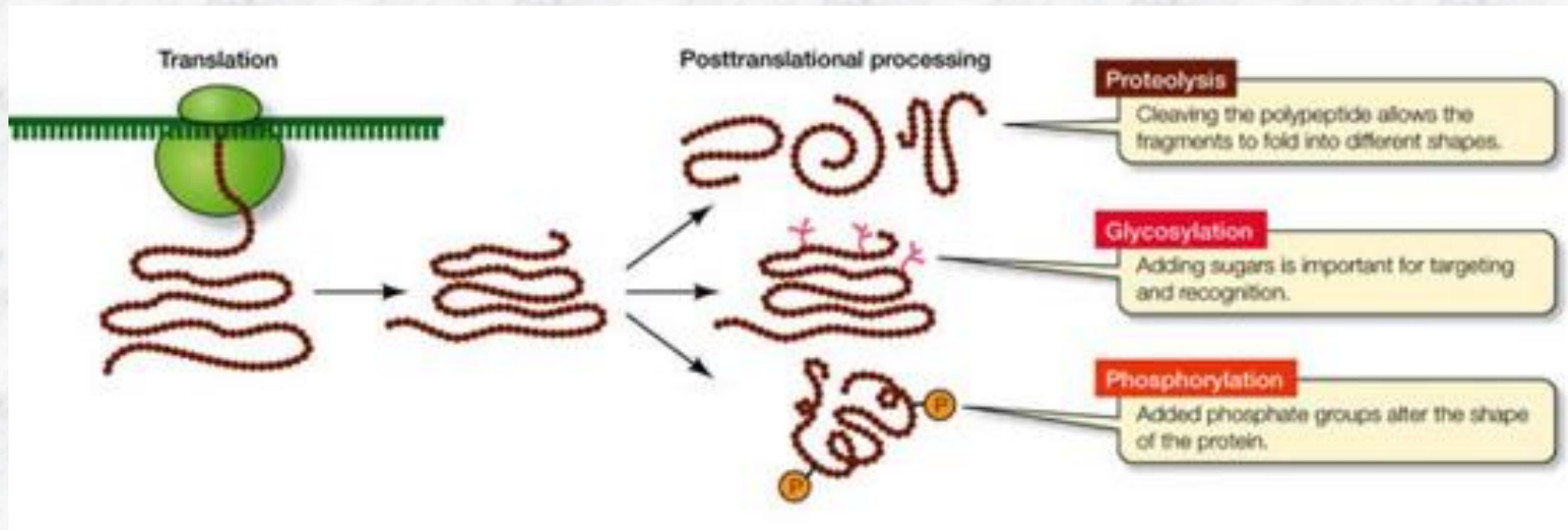


Farmacologia cellulare e molecolare

Prof.ssa Patrizia Romualdi, PhD

MODIFICAZIONI POST-TRADUZIONALI

Nell'ultima fase della sintesi proteica il messaggio genetico (lineare o unidimensionale) viene convertito nella struttura tridimensionale della proteina



Alcune proteine raggiungono la loro conformazione biologicamente attiva solo dopo aver subito una o più modificazioni.

MODIFICAZIONI POST-TRADUZIONALI

TABELLA 8.1 Classificazione delle più importanti modificazioni post-traduzionali e principali funzioni e caratteristiche

Tipo di modificazione	Stabilità	Funzione e caratteristiche
Fosforilazione pTyr, pSer, pThr	+/>+++	Reversibile. Attivazione/inattivazione di attività enzimatiche, modulazione di interazioni proteina-proteina, signalling
SUMOilazione	+/>++	Reversibile. Regolazione della localizzazione cellulare e dell'interazione proteina-proteina; protezione dalla degradazione
Ubiquitinazione	+/>++	Reversibile. Ruolo nella degradazione di proteine danneggiate, mal funzionanti e con un folding alterato
Acetilazione Miristilazione, prenilazione, palmitilazione	+++	Reversibile. Regolazione della stabilità delle proteine, regolazione dell'interazione proteine-DNA
Idrossilazione	++	Regolazione della stabilità della proteina
Carbossilazione	+++	Modulazione della capacità di legare lo ione calcio
Metilazione	+++	Regolazione dell'espressione genica
Legami disolfuro	+++	Irreversibile. Stabilizzazione della struttura terziaria
Glicosilazione	+/>++	Reversibile. Regolazione della localizzazione cellulare, protezione dall'attacco di proteasi, regolazione del turnover
Aggiunta di lipidi	++/>+++	Regolazione della localizzazione cellulare
Aggiunta di glicosilfosfatidilinositoli	++/>+++	Ancoraggio alla membrana plasmatica, localizzazione sulla superficie cellulare

TRASDUZIONE DEL SEGNALE MEDIANTE FOSFORILAZIONE

La **FOSFORILAZIONE** ha assunto grande importanza biologica:

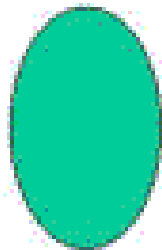
- molti processi (quali, per es., **la contrattilità muscolare**) sono legati a fenomeni di FOSFORILAZIONE (e defosforilazione) delle proteine coinvolte
- molte sostanze nutritive e anche certe vitamine non possono essere utilizzate dagli organismi se non sotto forma fosforilata;

es.1 il glucosio è trasformato in → glucosio-6-fosfato per essere utilizzato

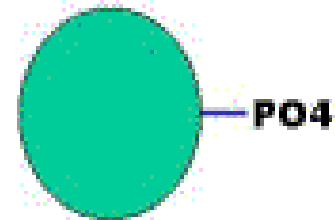
es. 2 la vitamina B₁ diviene attiva dopo essere stata fosforilata.

- Le chinasi sono enzimi che fosforilano substrati utilizzando un gruppo fosforico proveniente dall'ATP.
- la **FOSFORILAZIONE ossidativa** = processo del metabolismo cellulare in cui viene prodotta energia immagazzinata sotto forma di ATP grazie al trasferimento di elettroni sottratti durante le ossidazioni all'ossigeno

Protein



Phosphorylated Protein



protein kinase



base
sugar



PO4

PO4

PO4

ATP
(a nucleotide)



PO4

PO4

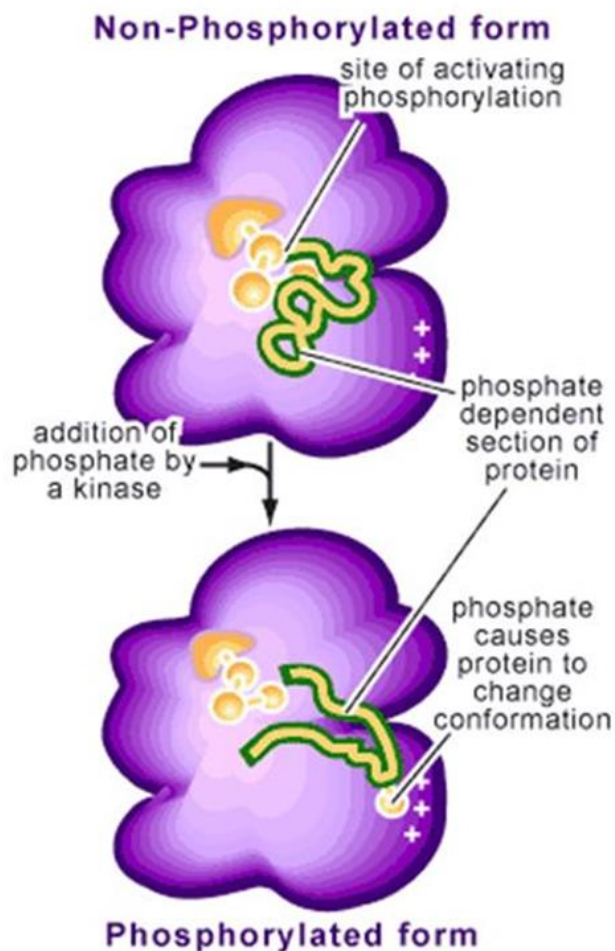
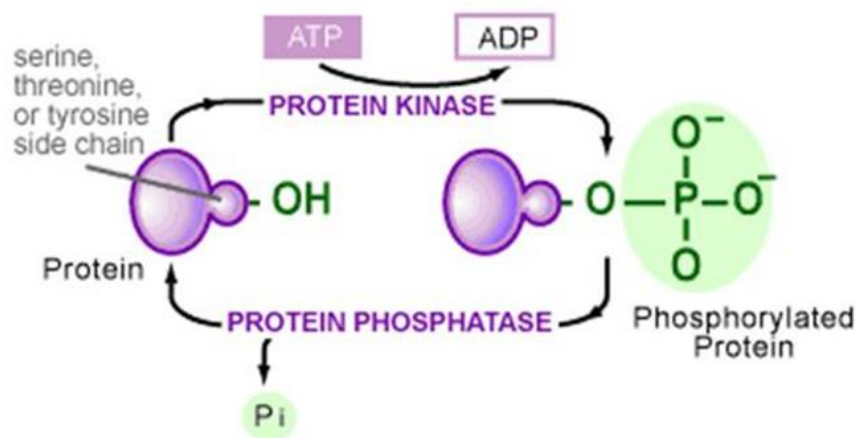
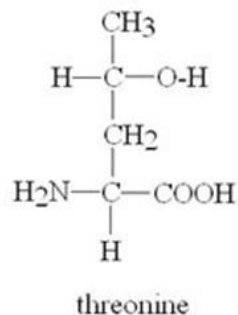
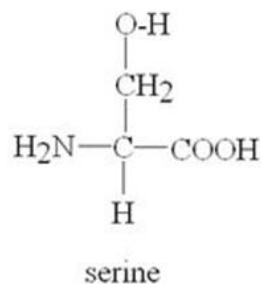
ADP

Fosforilazione / Defosforilazione

La Fosforilazione (o la Defosforilazione) induce una variazione conformazionale a livello della struttura terziaria della proteina enzimatica



Modificazione dell'attività delle proteine bersaglio in seguito alla loro fosforilazione/defosforilazione



Classificazione delle proteine chinasi

CHINASI A SERINA/ TREONINA

Attivate da secondi messaggeri:

- cAMP: proteine chinasi cAMP-dipendente (proteine chinasi A)
- cGMP: proteine chinasi cGMP-dipendente
- Ca^{2+} : proteine chinasi Ca^{2+} /calmodulina-dipendente (tipo I, II, III e IV)
proteine chinasi Ca^{2+} /fosfolipidi-dipendente (proteine chinasi C)

Attivate da modificazione covalente dell'enzima:

- fosforilazione: es. fosforilasi chinasi
(attivata da fosforilazione da parte della proteina chinasi cAMP-dipendente)
- defosforilazione: es. p34^{cdc2}
(la defosforilazione è operata dalla fosfatasi cdc25. L'attivazione della chinasi p34^{cdc2} causa l'entrata in mitosi della cellula)

Attivate da modificazione del substrato:

- fosforilazione: es. chinasi della glicogeno sintetasi
(fosforila la glicogeno sintetasi con maggiore efficienza se questa è stata precedentemente fosforilata dalla casein chinasi II: fosforilazione gerarchica)
- cambiamento conformazionale: es. BARK (si veda il testo)

Recettori transmembrana:

es. recettore per TGF β (transforming growth factor β)

A regolazione sconosciuta:

es. casein chinasi I e II
(il substrato fosforilato con maggiore efficienza è la caseina, ma fosforilano numerosi altri substrati senza apparente necessità di attivazione)

CHINASI A TIROSINA

Recettori transmembrana:

es. recettori per insulina, NGF (fattore di crescita nervoso), EGF (fattore di crescita epiteliale), PDGF (fattore di crescita derivato dalle piastrine)
(attivate in seguito ad interazione del legante con il recettore)

Altre:

es. famiglia dell'oncogene src
(attivate dalla defosforilazione)

CHINASI A SERINA/ TREONINA/ TIROSINA

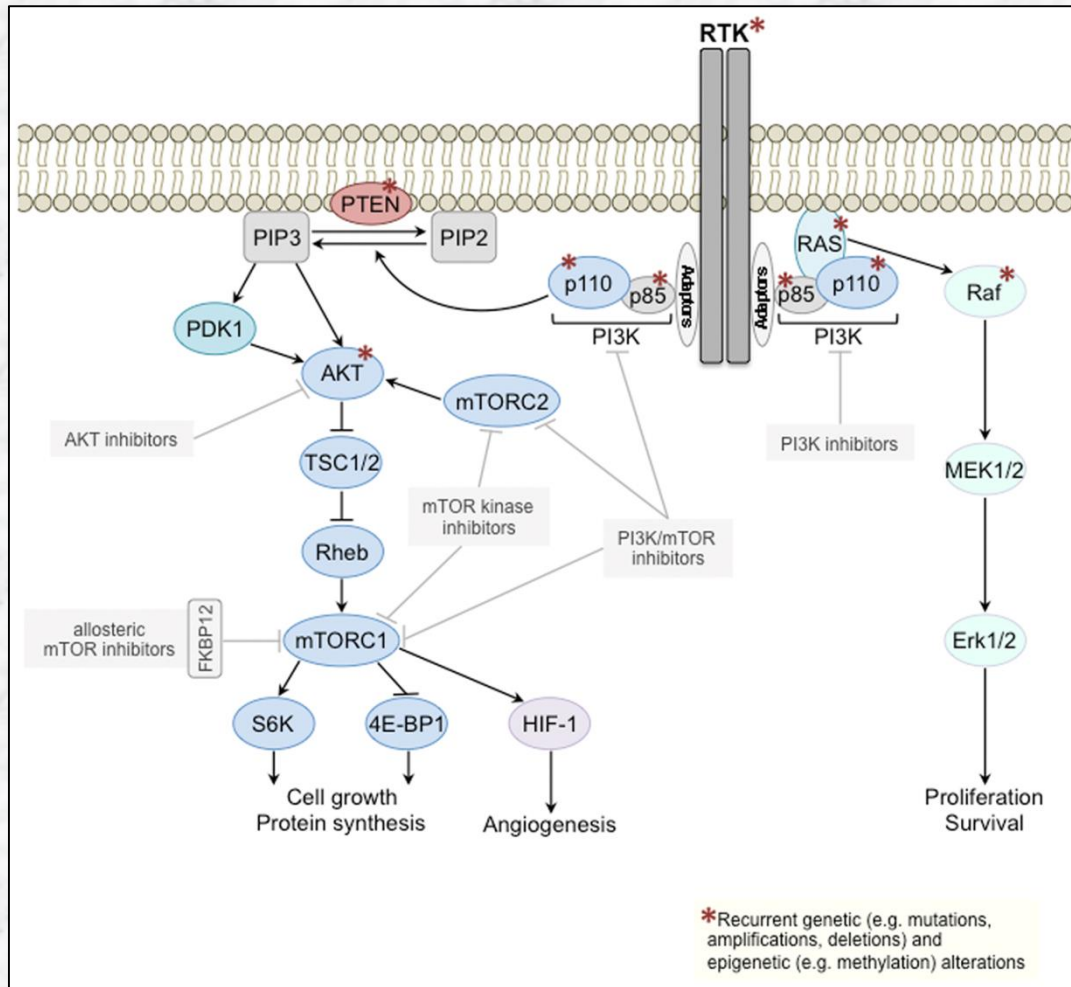
es. MAP chinasi
(proteine chinasi attivate da mitogeni; si autofosforilano in treonina e tirosina, fosforilano i substrati in serina e treonina, sono attivate dalla fosforilazione)

Principali vie di segnalazione:

- PI3K/AKT/mTOR
- MAPK

Dott.ssa Camilla Morosini

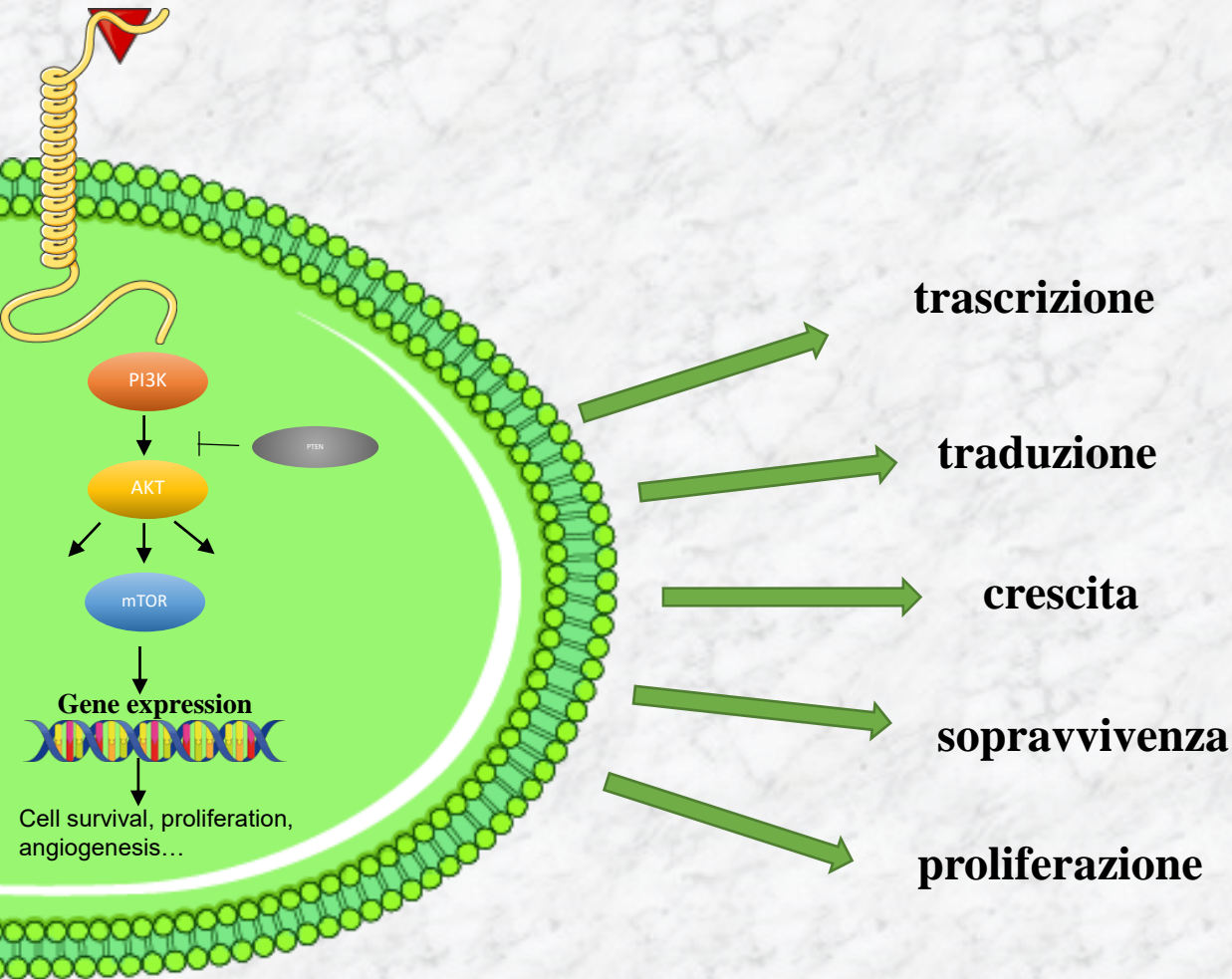
Le vie di segnalazione



Le vie di segnalazione Ras-ERK (MAPK) e PI3K/Akt/mTor sono i principali meccanismi cellulari per il controllo della sopravvivenza, differenziazione, proliferazione, metabolismo e motilità cellulare.

Queste vie segnalano attraverso i RTK (recettori tirosin chinasi) e GPCR (recettori accoppiati a proteine G).

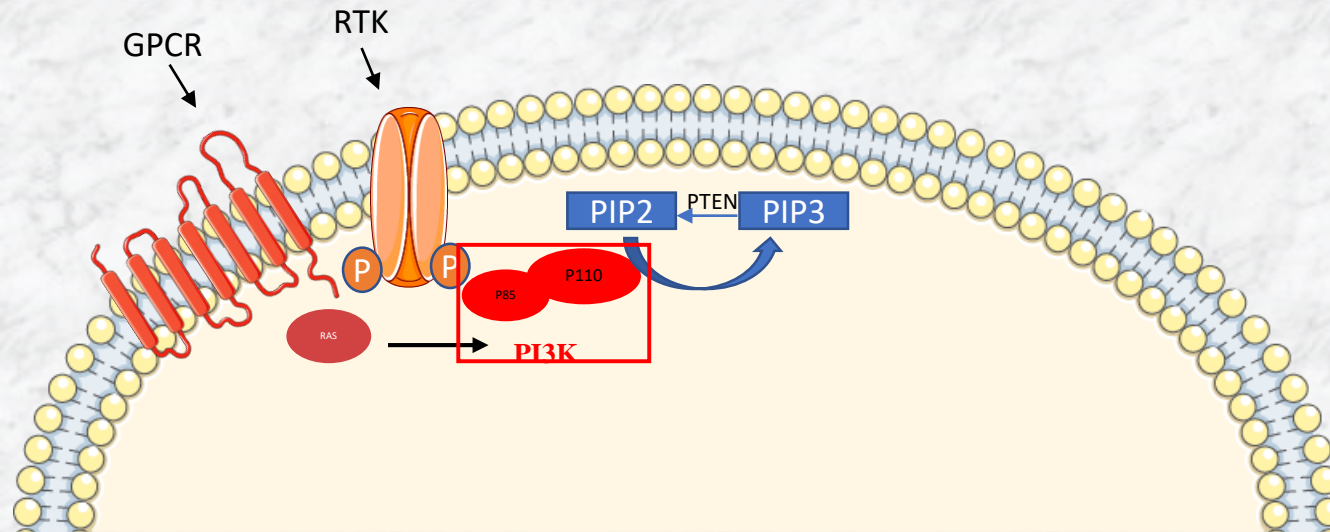
La via di segnale **PI3K/Akt/mTor**



Il pathway PI3K/Akt/mTor è una via di segnalazione importante per la regolazione del ciclo cellulare, l'apoptosi, il differenziamento, la trascrizione, la traduzione, la motilità e il metabolismo cellulare.

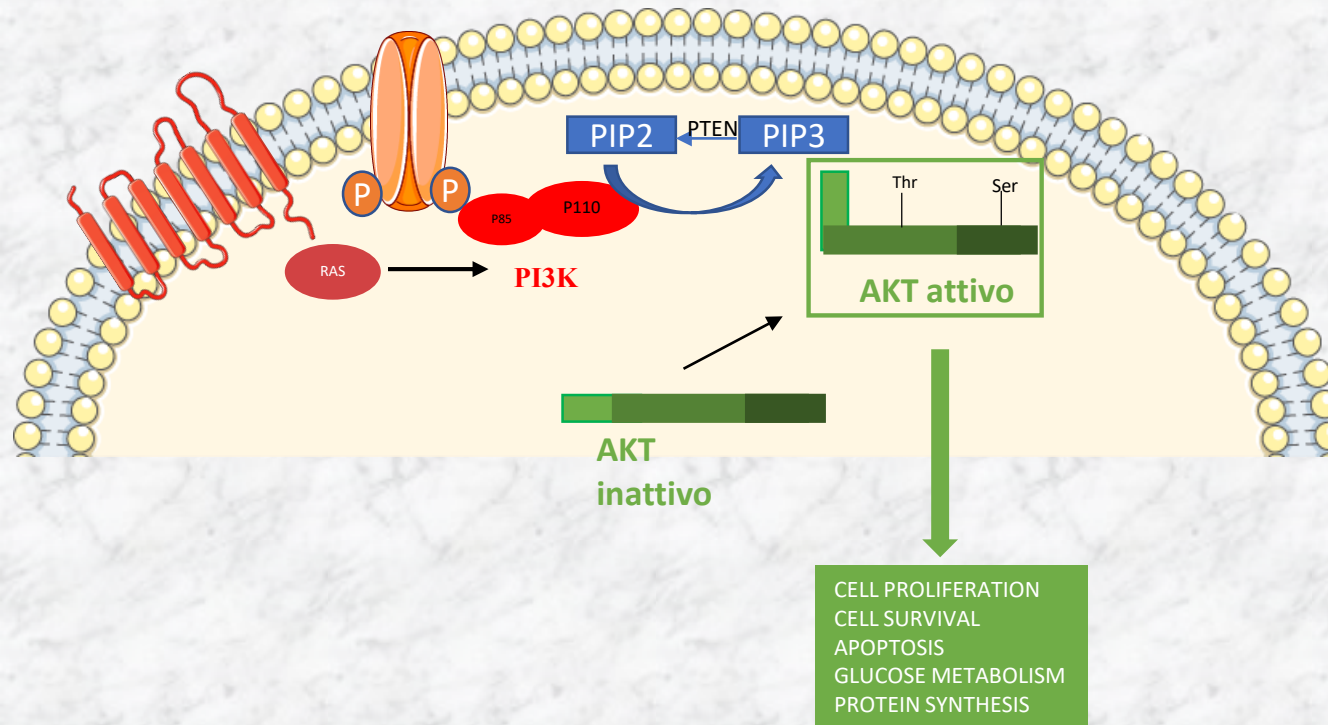
Questa via risulta deregolata in numerose patologie, infatti, riveste un ruolo fondamentale nello sviluppo tumorale, nel diabete, nel Parkinson e nell'Alzheimer.

PI3K



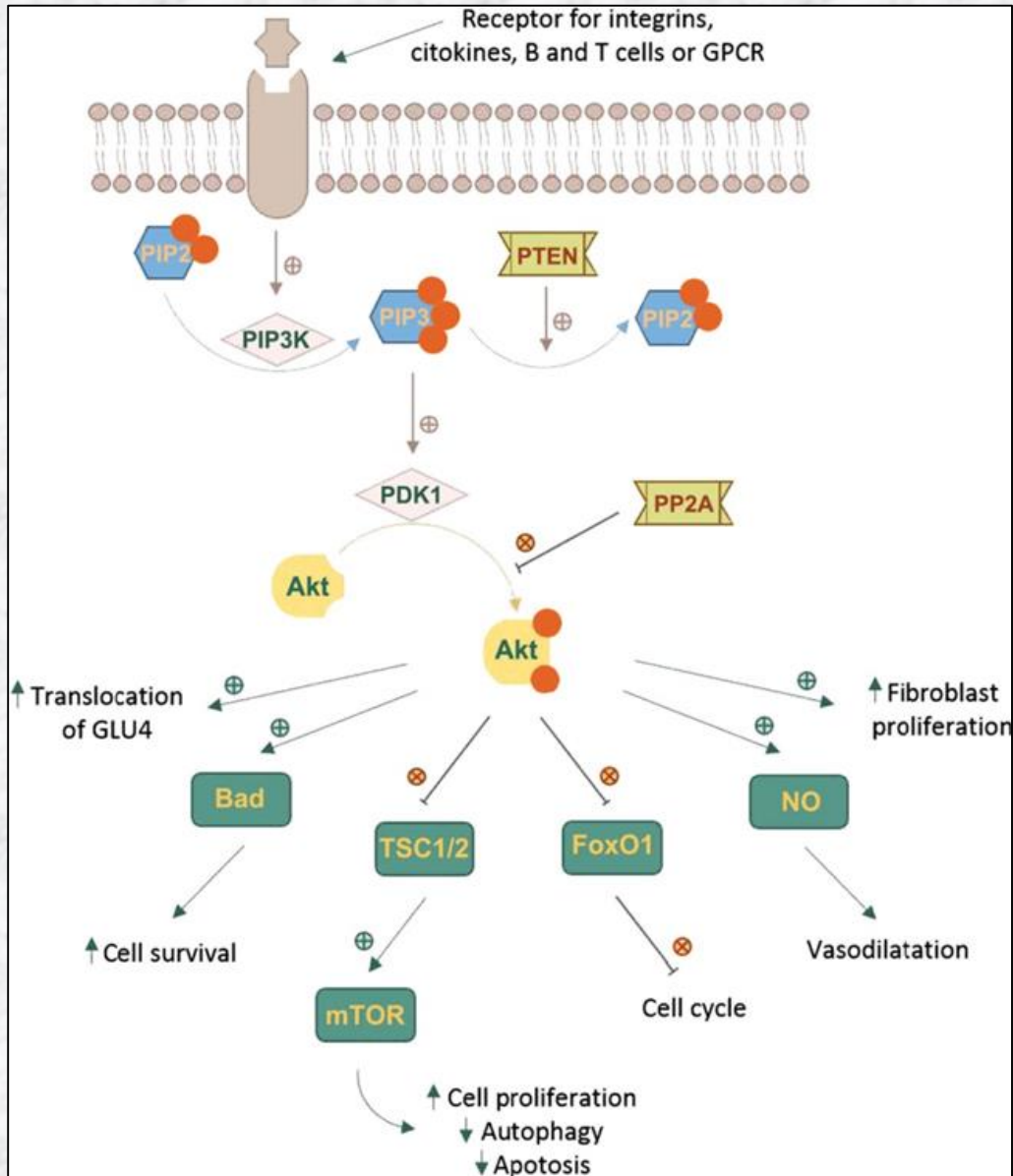
PI3K è una chinasi responsabile della fosforilazione del gruppo -OH dell'inositolo, generando PIP3, un potente secondo messaggero. PI3K è composto da due subunità: una catalitica e una regolatoria, attivata da recettori RTK o GPCR.

Akt



Dopo la produzione di PIP3, AKT, una serina/treonina chinasi, trasloca vicino alla membrana plasmatica e si lega a PIP3. L'interazione con AKT provoca un cambiamento conformazionale (AKT espone due siti fosforilabili). In una fase successiva, AKT attivata andrà nel citoplasma e nel nucleo dove si trovano molti suoi substrati.

Akt



The Akt pathway in oncology therapy and beyond; Nitulescu et al., 2018)

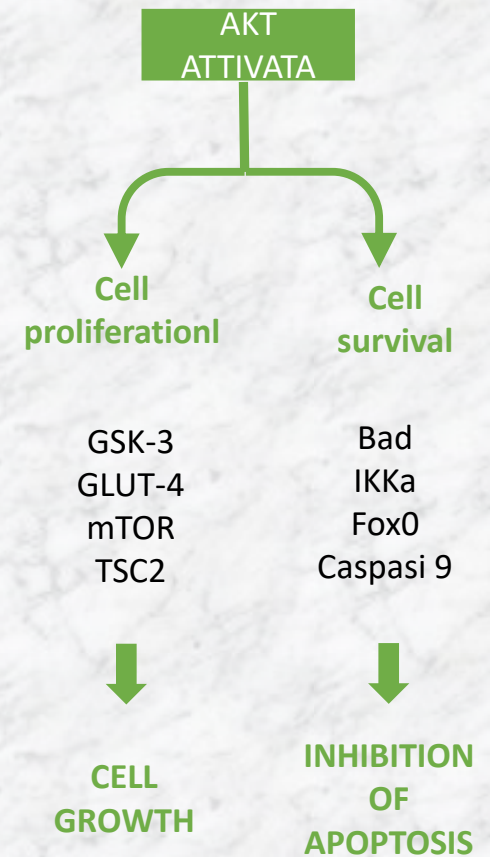
Akt

La proteina Akt attivata modula la funzione di numerosi substrati correlati alla regolazione della **PROLIFERAZIONE cellulare**, come la glicogeno sintasi chinasi 3 (GSK3), il trasportatore del glucosio (GLUT4), il target della rapamicina (mTOR) etc.

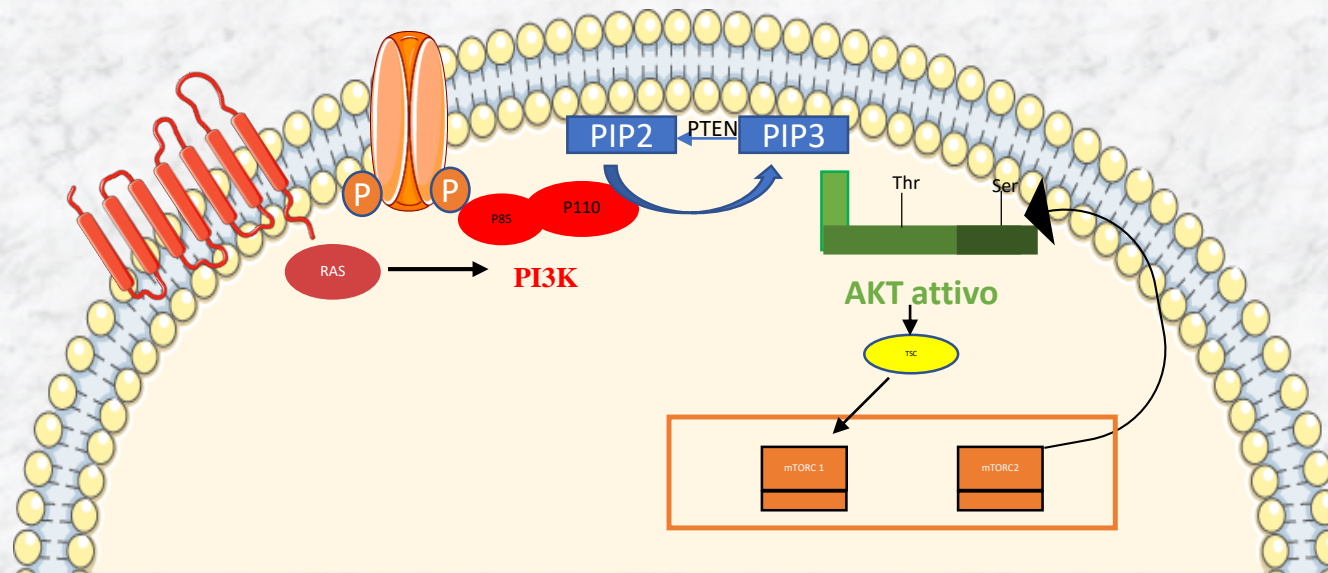
Es.
Akt fosforila GSK3, inattivandola. GSK3 diminuisce il turnover di una proteina multifunzionale: la β -catenina. Questa proteina si accumulerà nel nucleo dove induce la trascrizione di numerosi geni tra cui oncogeni.

Nella sua forma non fosforilata (stato attivo) l'enzima GSK3 fosforila la glicogeno sintasi, inattivandola e bloccando la sintesi del glicogeno.
Quando GSK3 viene fosforilata (stato inattivo), stimola la sintesi del glicogeno.

Akt è coinvolta anche nella **SOPRAVVIVENZA cellulare**, infatti è coinvolta nella fosforilazione di bersagli come Bad e caspasi 9 per bloccare l'apoptosi.
La sovraespressione di Akt ha un effetto anti apoptotico in molti tipi di cellule, con conseguente resistenza alla morte cellulare.



mTOR



mTOR è uno tra gli elementi di regolazione più importanti della **sintesi proteica**.

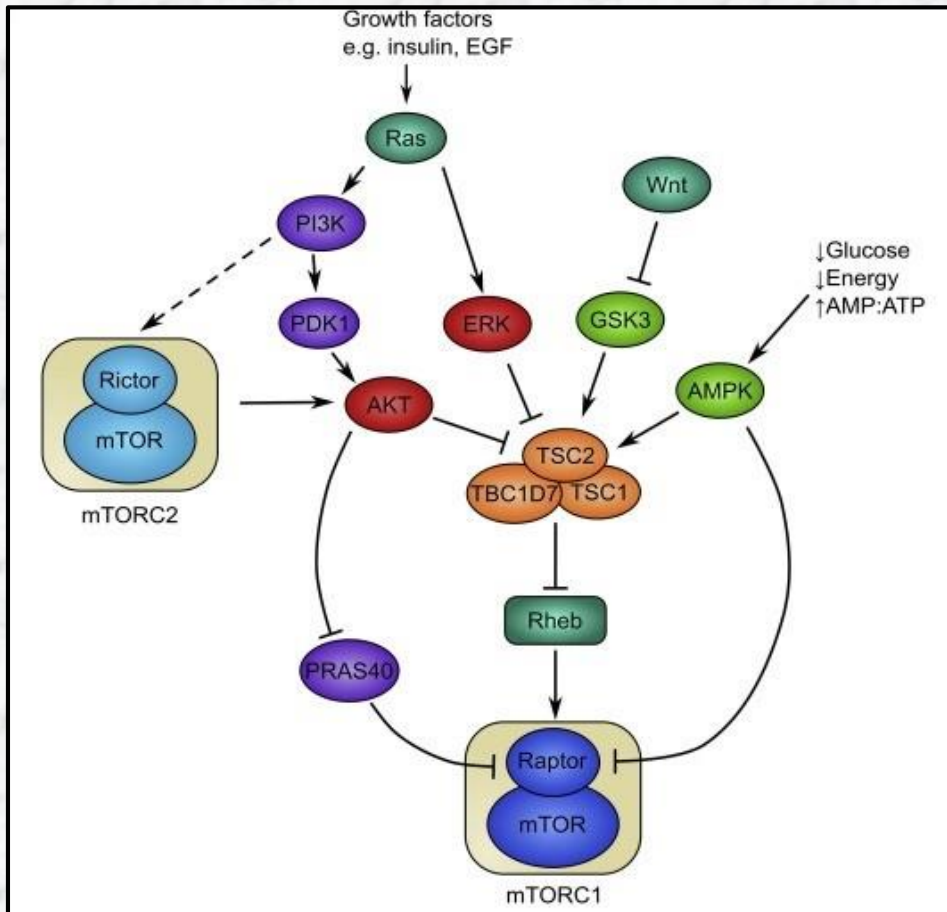
È un complesso proteico formato da due sottocomplessi: **mTORC1**, **mTORC2**.

mTORC1 viene regolato da Akt e regola la **sintesi proteica** controllando l'espressione di proteine coinvolte nella proliferazione e sopravvivenza cellulare.

mTORC2 fosforila Akt (seconda fosforilazione) attivandola.

mTOR= mammalian target of rapamycin, è una serina-treonina chinasi.

mTOR



Akt regola il complesso mTORC1 fosforilando e inibendo il gene TSC-2 (tuberous sclerosis 2). L'inibizione di TSC-2 permette alla proteina Rheb attivare mTORC1. Inoltre, Akt fosforila e inattiva PRAS40, un inibitore endogeno di mTORC1

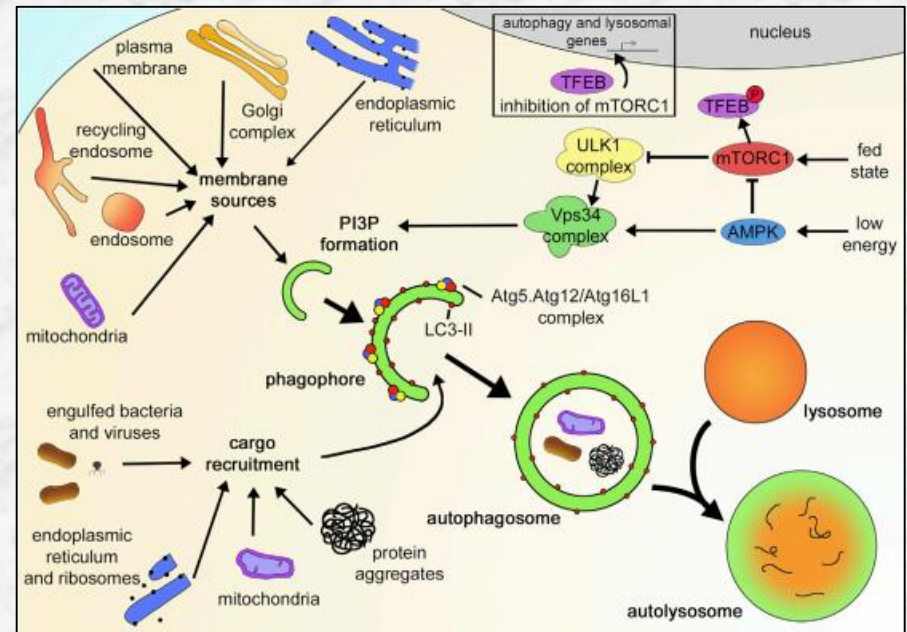
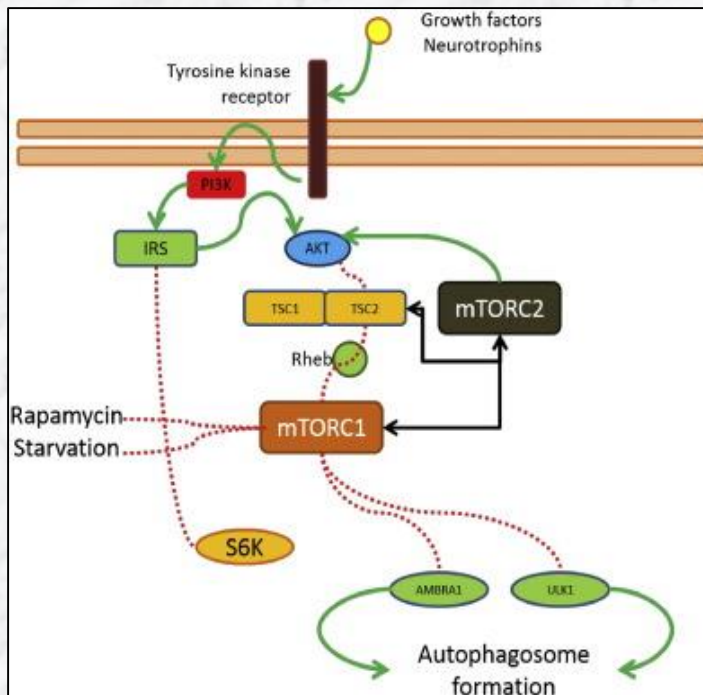
Altre chinasi intervengono nell'attivazione di mTOR, come AMPK, ERK e GSK3.

Il meccanismo che controlla mTORC2 non è ancora ben noto; l'attivazione di questo complesso è comunque collegata alla via di segnale PI3K/Akt. mTORC2 fosforila Akt sulla Ser473, attivandola completamente.

mTor e AUTOFAGIA

L'autofagia è una via metabolica mediata da lisosomi ed è essenziale per l'omeostasi proteica e la «pulizia» cellulare.

Mancanza di nutrienti, di fattori di crescita e bassa energia sono induttori dell'autofagia. Questi culminano nell'inibizione di mTORC1. L'induzione del complesso ULK1 porta alla sintesi di PI3P in strutture pre-autofagosomiche. Le membrane di queste strutture sembrano avere molteplici fonti, come il reticolo endoplasmatico, l'apparato di Golgi etc.



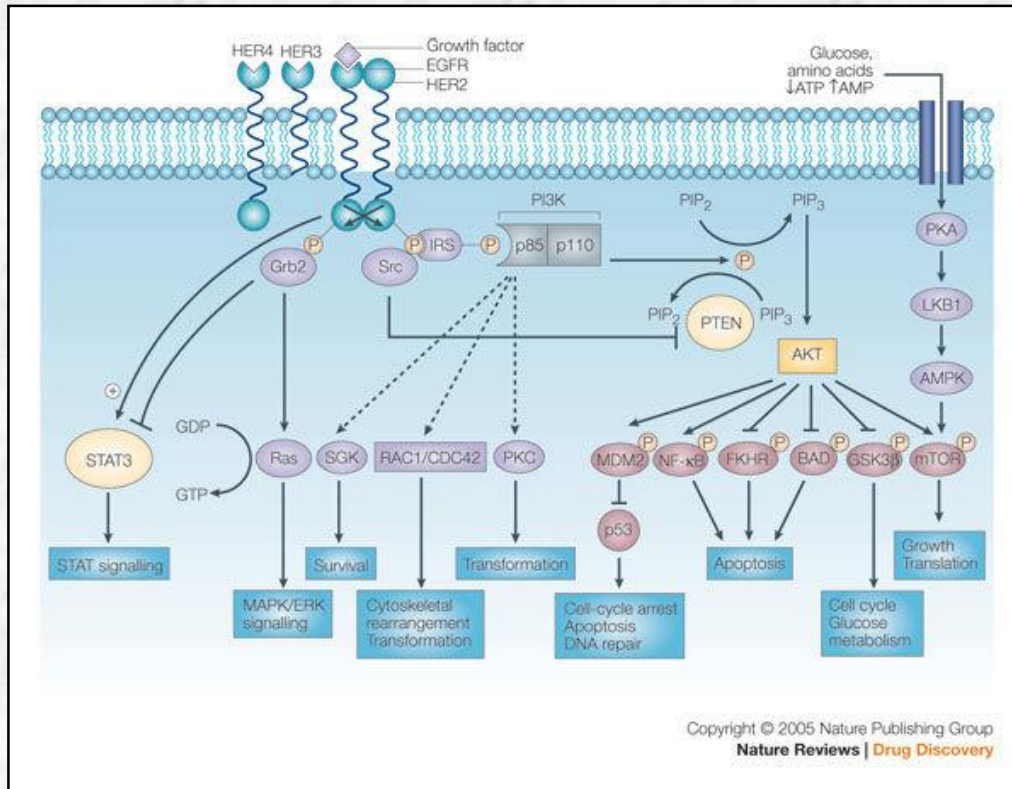
The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration

Heras-Sandoval, Pérez-Rojas, Hernández-Damián, Pedraza-Chaverri.

Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities.

Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, Bento CF, Andrews SP, Ashkenazi A, Füllgrabe J, Jackson A, Jimenez Sanchez M, Karabiyik C, Licitra F, Lopez Ramirez A, Pavel M, Puri C, Renna M1, Ricketts T, Schlotawa L, Vicinanza M, Won H, Zhu Y, Skidmore J, Rubinsztein DC.

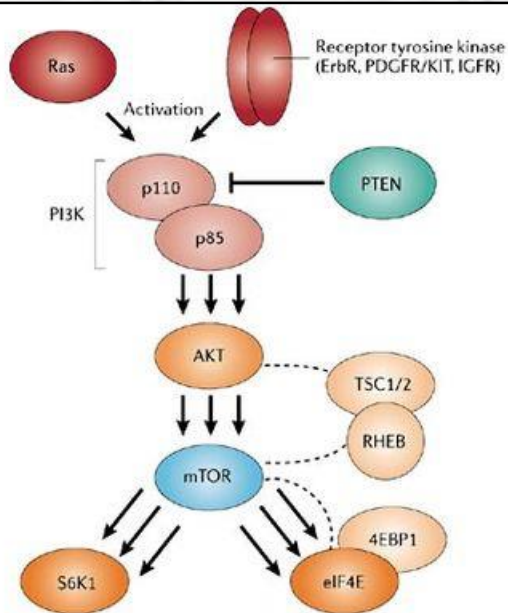
PI3K/Akt/mTOR e NEOPLASIE



Mutazioni e up/down-regolazioni di geni sono alla base dello sviluppo di molti tumori.

L'attivazione del pathway PI3K / Akt / mTOR si traduce in un disturbo del controllo della crescita e della sopravvivenza delle cellule, che alla fine porta a crescita incontrollata, sviluppo di metastasi, angiogenesi e **resistenza**.

PI3K/Akt/mTOR e **NEOPLASIE**



Protein	Dysfunction/effect	Tumour type
K-Ras	Mutation resulting in activation	Pancreatic, gastric, colon
Receptor tyrosine kinases	Receptor activation	Many tumour types
p110	Gene amplification Gene mutation	Head and neck, ovarian Gastrointestinal, brain
p85	Gene mutation	Colon, ovarian
PTEN	Gene mutation, deletion or promoter methylation (loss of function)	Endometrial, glioblastoma, thyroid, HCC, Cowden syndrome
AKT	Gene amplification Protein overexpression	Breast, ovarian, colon Ovarian, breast
TSC1/2	Gene mutation	TSC syndrome
4EBP1 and eIF4E	Gene amplification Protein overexpression	Breast Squamous cell, adenocarcinoma
S6K1	Gene amplification	Breast, ovarian

In molte neoplasie sono state riscontrate diverse mutazioni e amplificazioni di geni coinvolti in questa via:

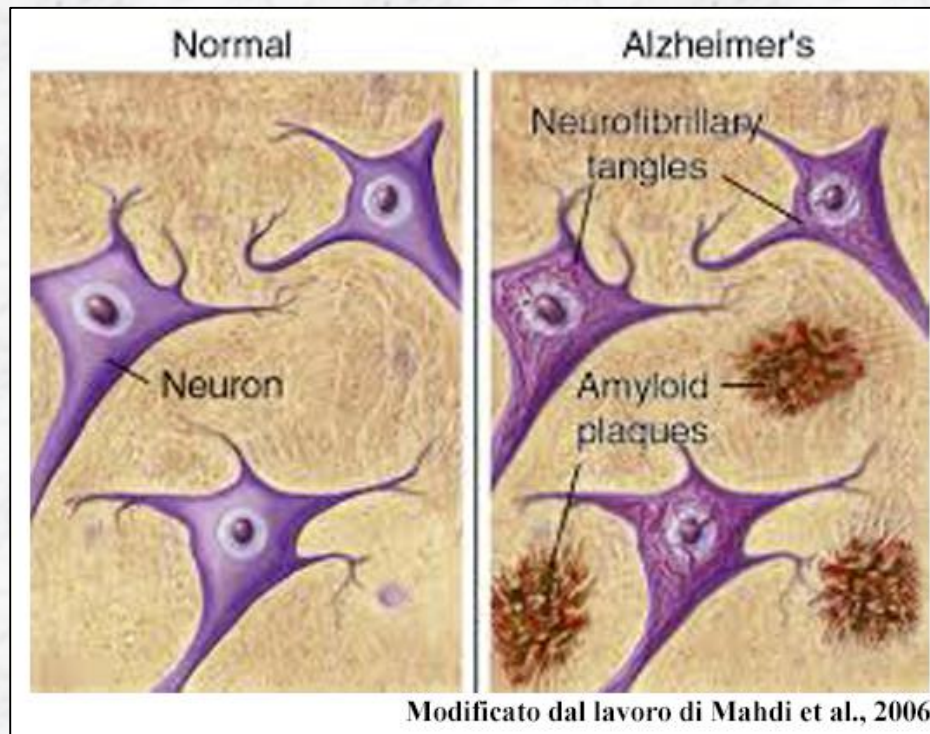
I meccanismi per l'attivazione della via includono la perdita della funzione di PTEN.

Una maggior attivazione di Akt è associata a una cattiva prognosi in molti tumori. Inoltre l'attivazione di Akt promuove la **resistenza** sia alla chemioterapia convenzionale sia alla radioterapia.

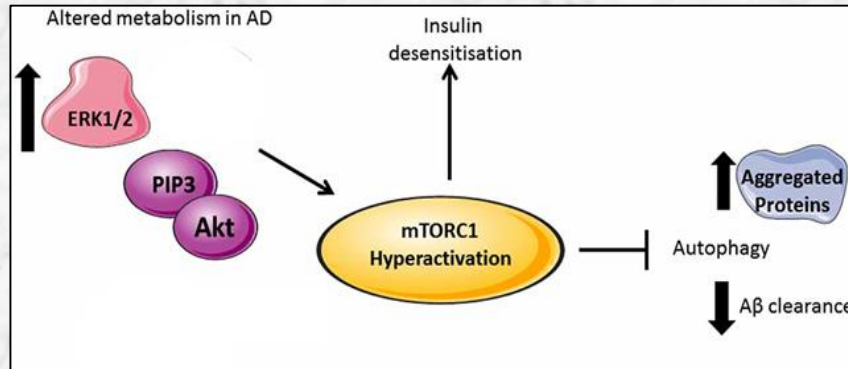
PI3K/Akt/mTor e ALZHEIMER DISEASE

CARATTERIZZATA DA:

- ❑ PLACCHE NEURONALI: Depositi extracellulari di fibrille ed aggregati amorfi di **peptide β -amiloide**.
- ❑ GROVIGLI NEURONALI: aggregati neurofibrillari intracellulari della **proteina tau**.

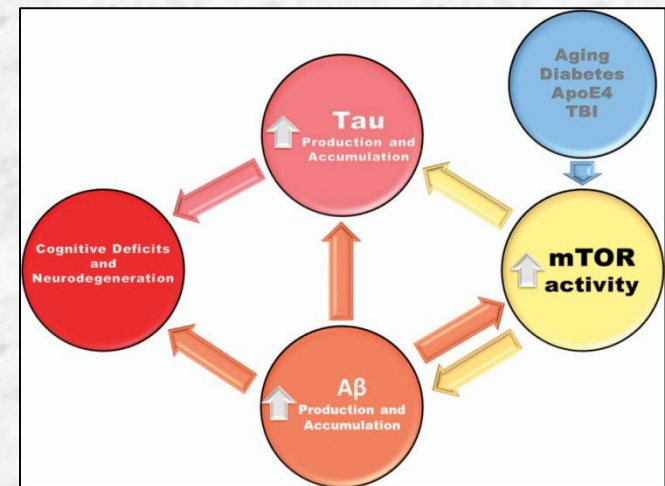


PI3K/Akt/mTor e ALZHEIMER DISEASE



Divergent Metabolic Regulation of Autophagy and mTORC1—Early Events in Alzheimer's Disease?
Mai A Shafei, Matthew Harris and Myra E. Conway

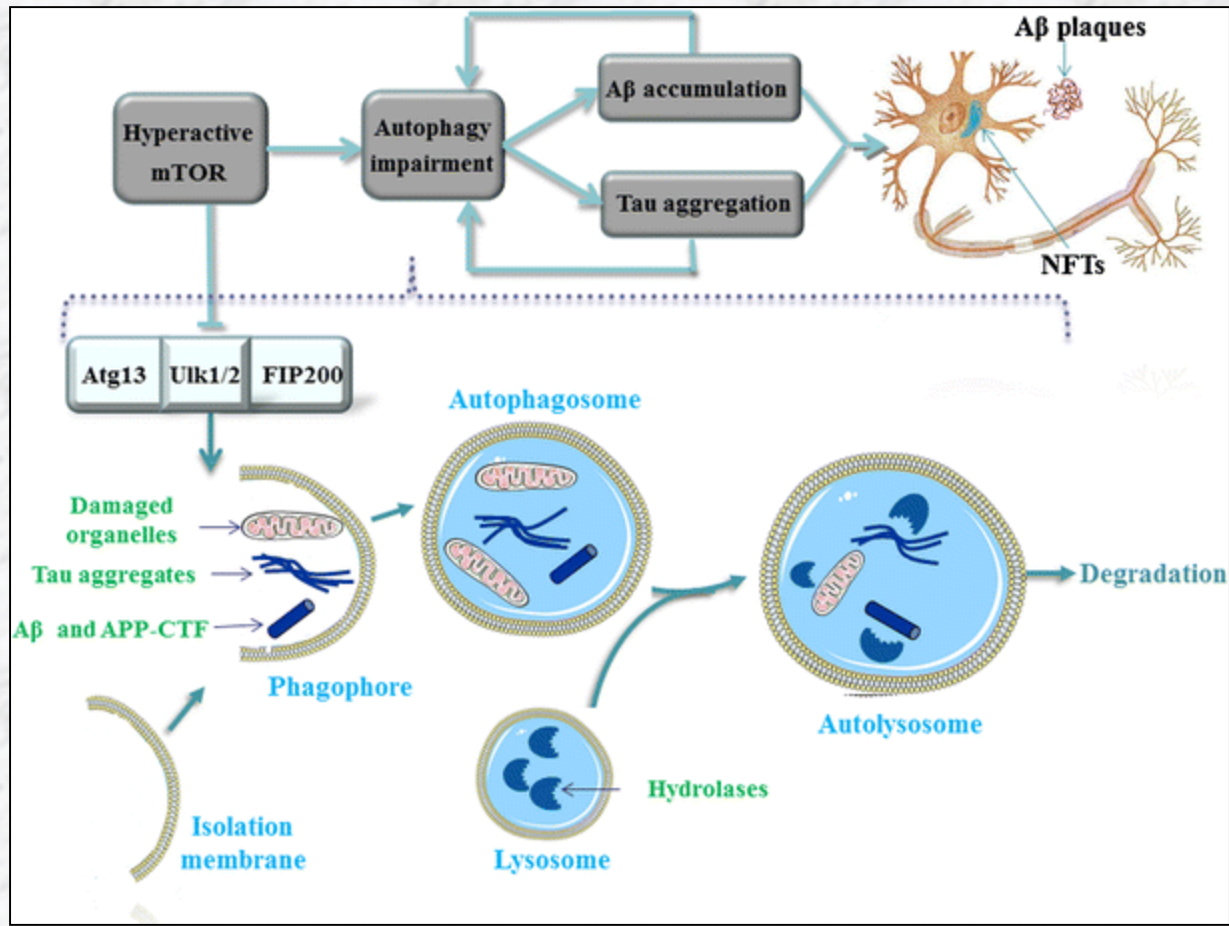
- La segnalazione mTOR è iperattiva nei pazienti affetti da Alzheimer. È stato riportato che la segnalazione di mTOR è strettamente correlata alla presenza della proteina Aβ e tau.
- I difetti nell'autofagia possono contribuire ai processi neurodegenerativi in numerose malattie, tra cui l'Alzheimer. I difetti di autofagia-lisosoma si verificano all'inizio della patogenesi della malattia di Alzheimer e sono stati proposti per contribuire in modo significativo al processo patologico.
- Esiste una complessa relazione tra Aβ e autofagia. Aβ può essere degradata dall'autofagia ma può anche essere generata negli autofagosomi, che sembrano contenere APP.



The mammalian target of rapamycin at the crossroad between cognitive aging and Alzheimer's disease
Joshua S Talboom, Ramon Velazquez, Salvatore Oddo

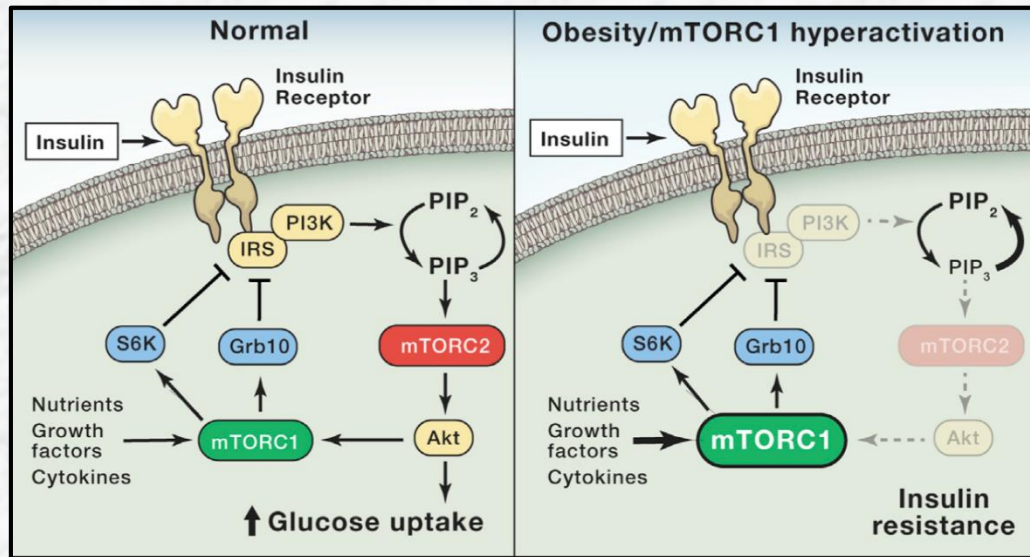
PI3K/Akt/mTor e ALZHEIMER DISEASE

Diversi studi hanno dimostrato che l'accumulo di A β a sua volta attiva il percorso che porta a mTOR. Questo pu \ddot{o} essere uno dei motivi pi \dot{u} importanti dell'iperattivazione di mTOR nei pazienti con Alzheimer.



Targeting the mTOR Signaling Network for Alzheimer's Disease Therapy
Chong Wang, Jin-Tai Yu, Dan Miao, Zhong-Chen Wu, Meng-Shan Tan, Lan Tan

PI3K/Akt e **DIABETE**



Il recettore dell'insulina appartiene alla famiglia dei recettori tirosin-chinasici.

Il coinvolgimento di Akt nel metabolismo del glucosio si verifica su due livelli principali.

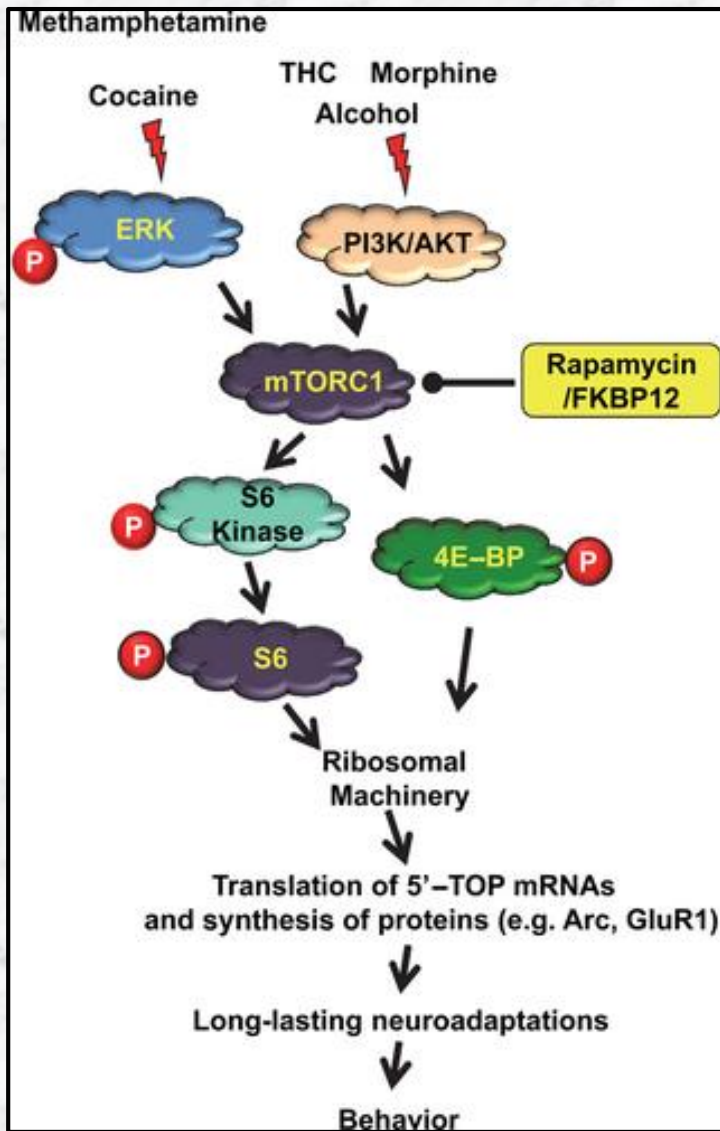
Dopo stimolazione insulinica, Akt si associa ai trasportatori GLUT4 e l'assorbimento del glucosio è mediato dalla traslocazione indotta da Akt di vescicole contenenti GLUT4 dalle riserve intracellulari alla membrana plasmatica.

Nella membrana plasmatica GLUT4 media l'assorbimento di glucosio. Inoltre, in risposta all'insulina, Akt promuove la sintesi del glicogeno tramite la fosforilazione della serina e l'inattivazione di GSK-3.

Disfunzioni della via PI3K/Akt sono alla base dell'**insulino resistenza**.

mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease
Robert A. Saxton and David M. Sabatini

PI3K/Akt/mTOR e TOSSICODIPEDENZA



mTORC1 svolge un ruolo centrale nei neuroadattamenti indotti dalle sostanze d'abuso alla base dei comuni fenotipi comportamentali.

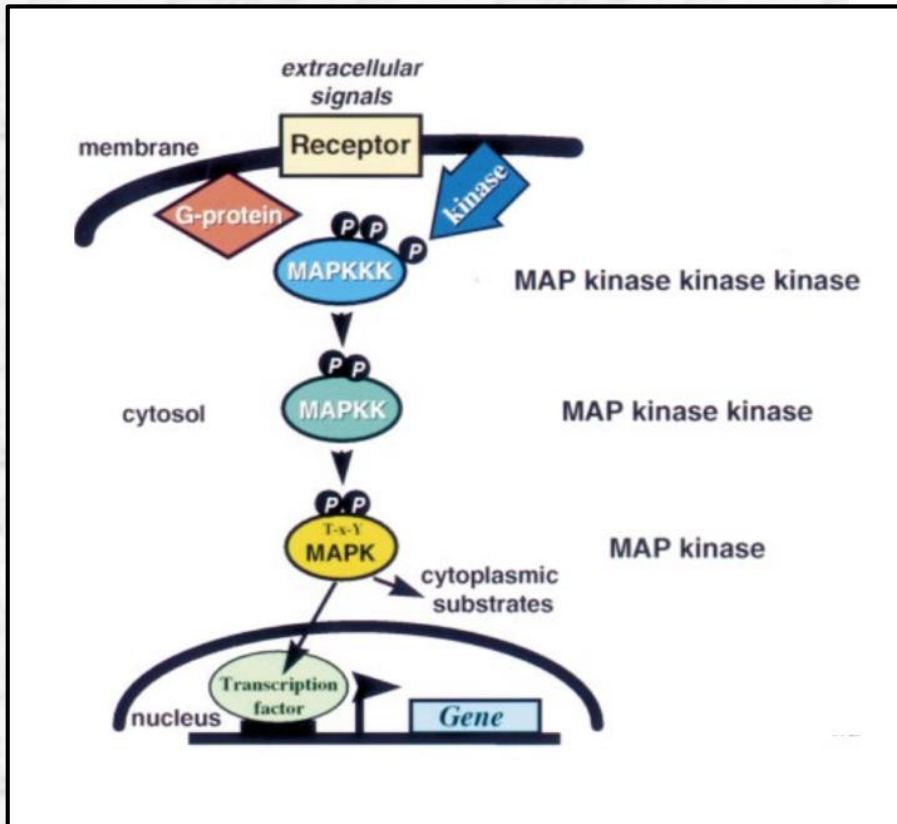
Inoltre, la via di segnalazione Akt-GSK3 è implicata in diversi effetti comportamentali e cellulari indotti da psicostimolanti. Queste chinasi mediano, infatti, la neurotrasmissione dopaminergica e, di conseguenza, gli psicostimolanti che la influenzano, come la cocaina e le amfetamine, regolano anche l'attività di Akt e GSK3.

mTOR complex 1: a key player in neuroadaptations induced by drugs of abuse, Jeremie Neasta, Segev Barak, Sami Ben Hamida, Dorit Ron

La via di segnale MAPK

Cell Stimulus

(Growth factors, Stress,
Inflammatory cytokines ...)



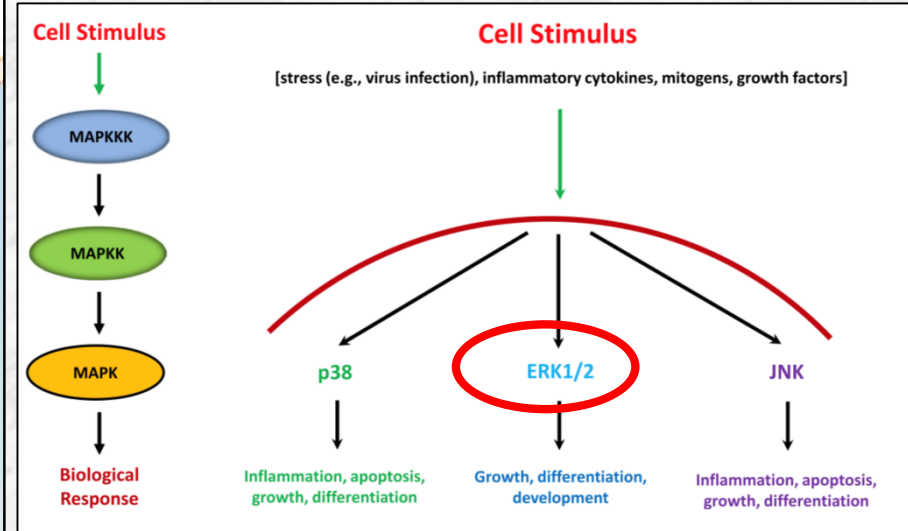
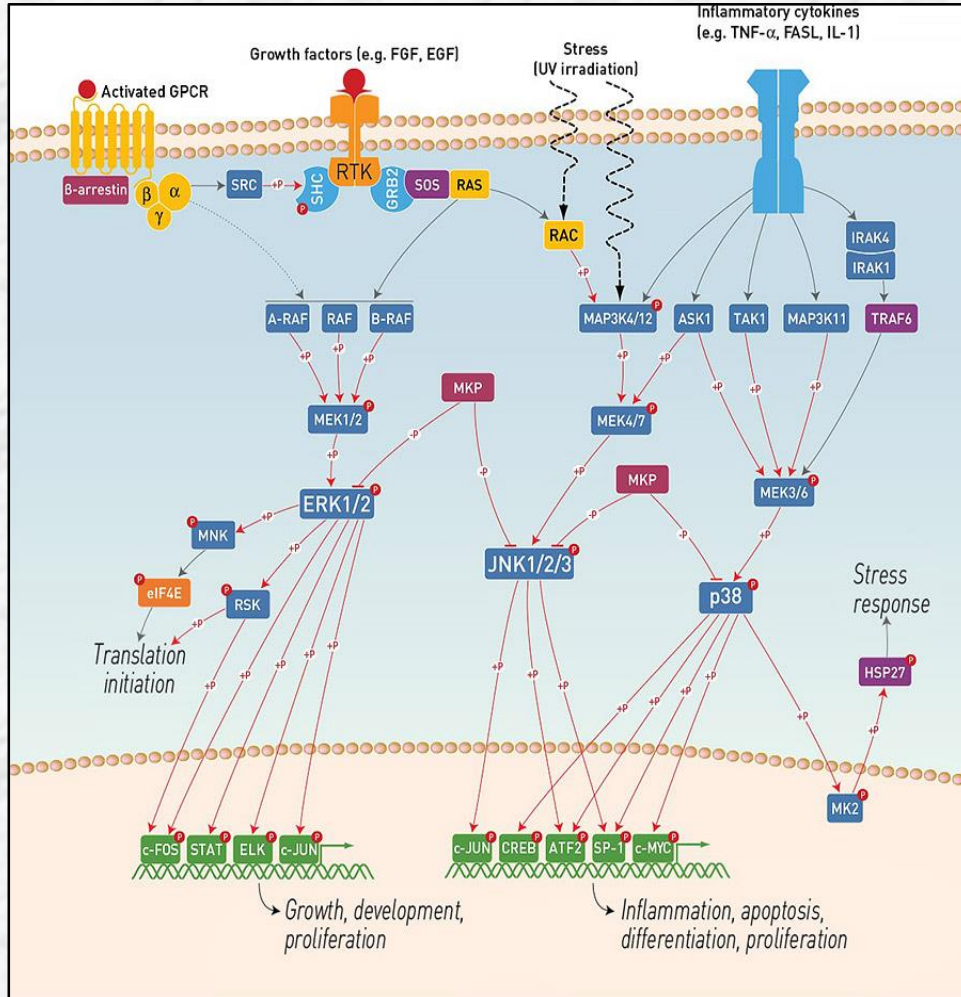
Le MAP chinasi sono chinasi attivate da mitogeni (*Mitogen-Activated Protein Kinase*, MAPK).

Catalizzano l'attacco di gruppi fosfato a specifici residui di serina e treonina.

- Sopravvivenza
- Metabolismo
- Morte programmata
- Proliferazione
- Espressione genica

Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions
Walter KOLCH

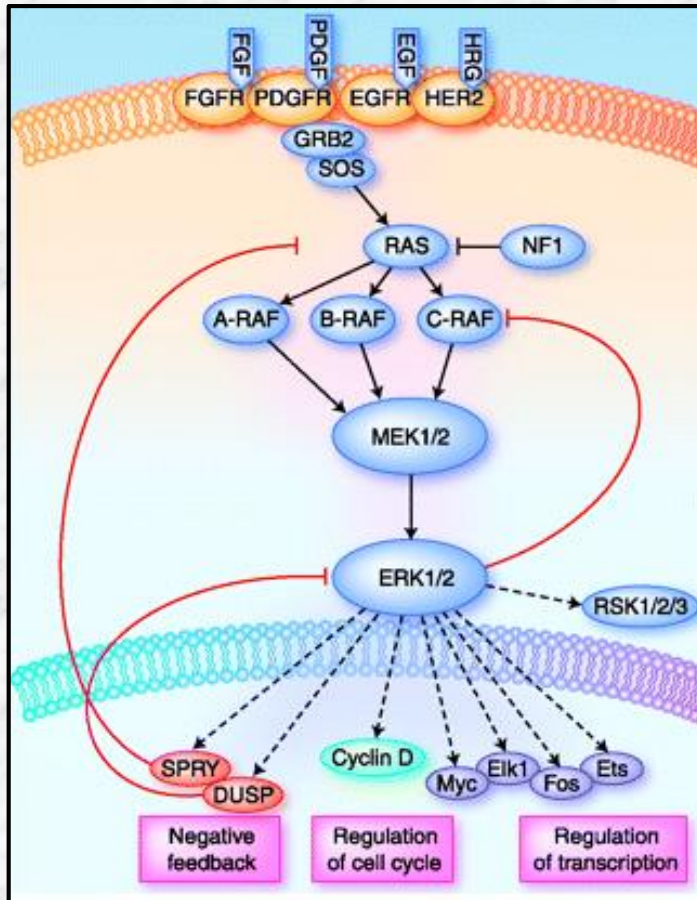
La via di segnale MAPK



Cell Signaling Pathways That Regulate Antigen Presentation
Randy R. Brutkiewicz

- **Alzheimer's disease (AD),**
- **Parkinson's disease (PD),**
- **amyotrophic lateral sclerosis (ALS)**
- **Cancers**

La via di segnale MAPK (ERK)



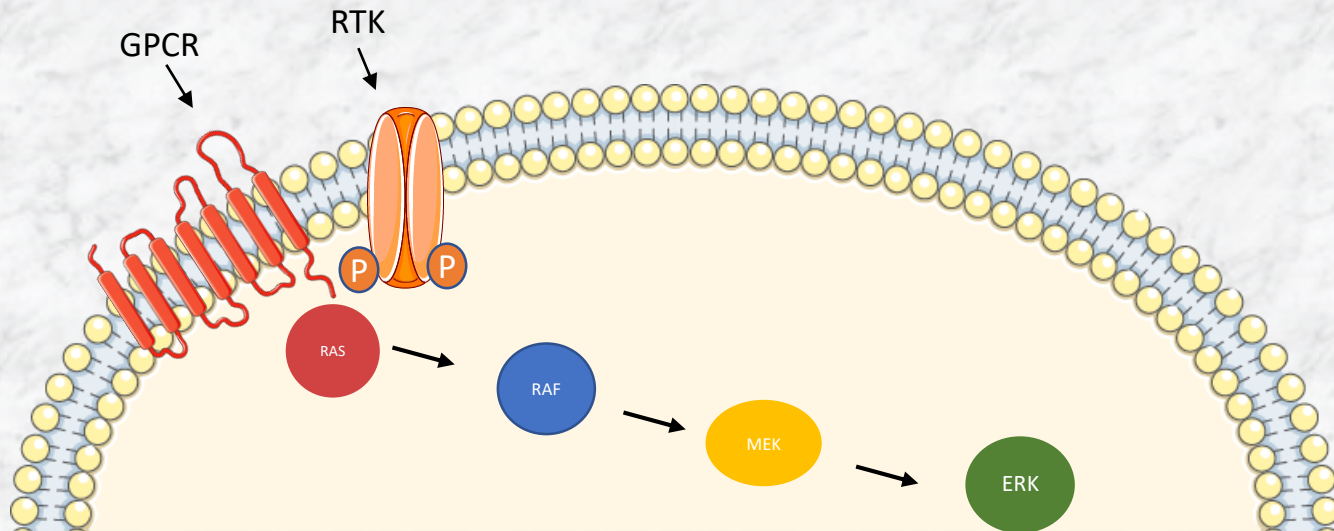
Lo stimolo extracellulare stimola una MAPKKK (MAPK chinasi chinasi) che fosforila una MAPKK (MAPK chinasi) la quale a sua volta fosforila e attiva, mediante una doppia fosforilazione in tirosina e treonina, la MAPK vera e propria.

Un esempio è ERK, coinvolta nella regolazione della proliferazione, nel differenziamento e della sopravvivenza cellulare.

Targeting the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway: Physiological Feedback and Drug Response

Christine A. Pratilas and David B. Solit

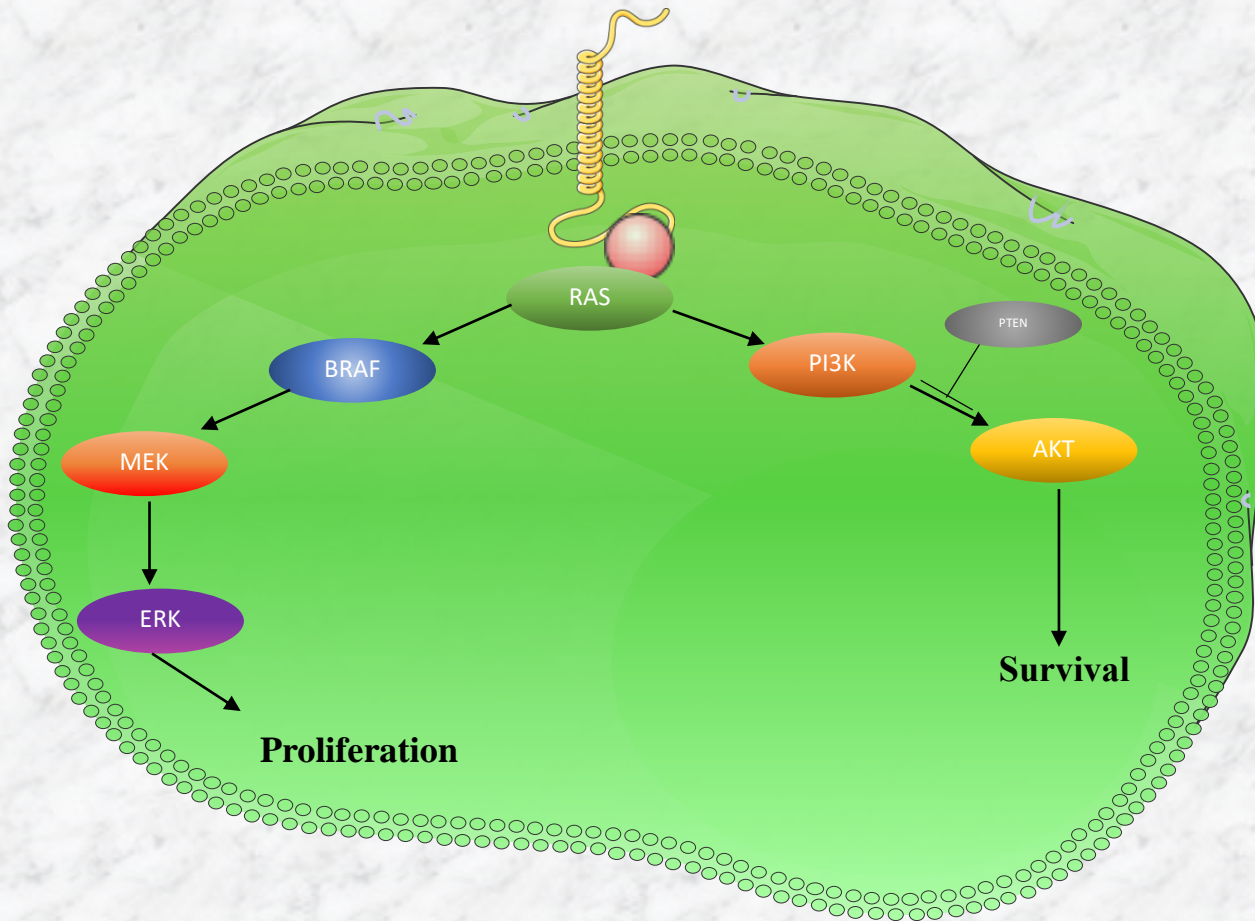
La via di segnale MAPK (ERK)



Ras, una proteina con attività GTPasica, è in grado di legare e attivare la serina treonina chinasi Raf (in diverse condizioni e in differenti tessuti operano ARAF, BRAF, CRAF) (MAPKKK) che fosforila a sua volta MEK (MAPKK), capace di fosforilare ERIK1/2 (MAPK).

ERK trasloca nel nucleo per regolare la trascrizione genica.

Vie di segnalazione coinvolte nelle neoplasie

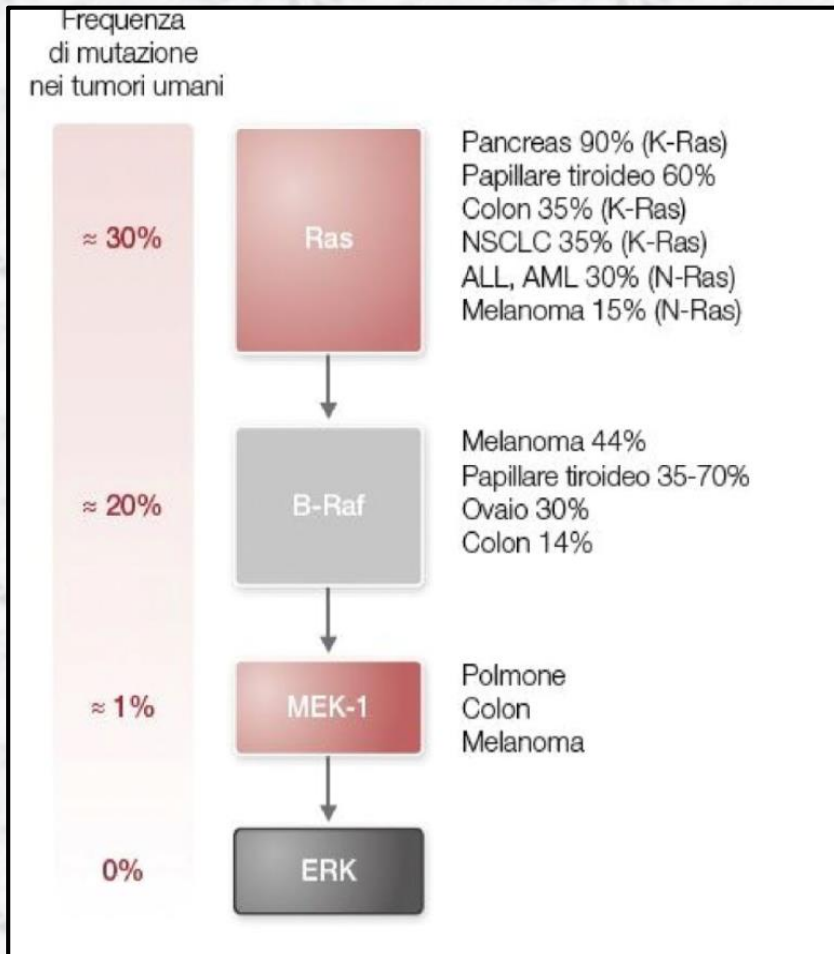


Le vie di segnalazione MAPK e PI3K/Akt sono i principali meccanismi cellulari per il controllo della sopravvivenza, e della proliferazione.

Lo sviluppo e la progressione tumorale sono il risultato di uno squilibrio tra proliferazione e sopravvivenza.

Poiché la direzione di regolazione generale del pathway PI3K-AKT è di stimolare la crescita e la proliferazione cellulare, l'eccessiva attivazione di questa via di segnalazione porta allo sviluppo di neoplasie.

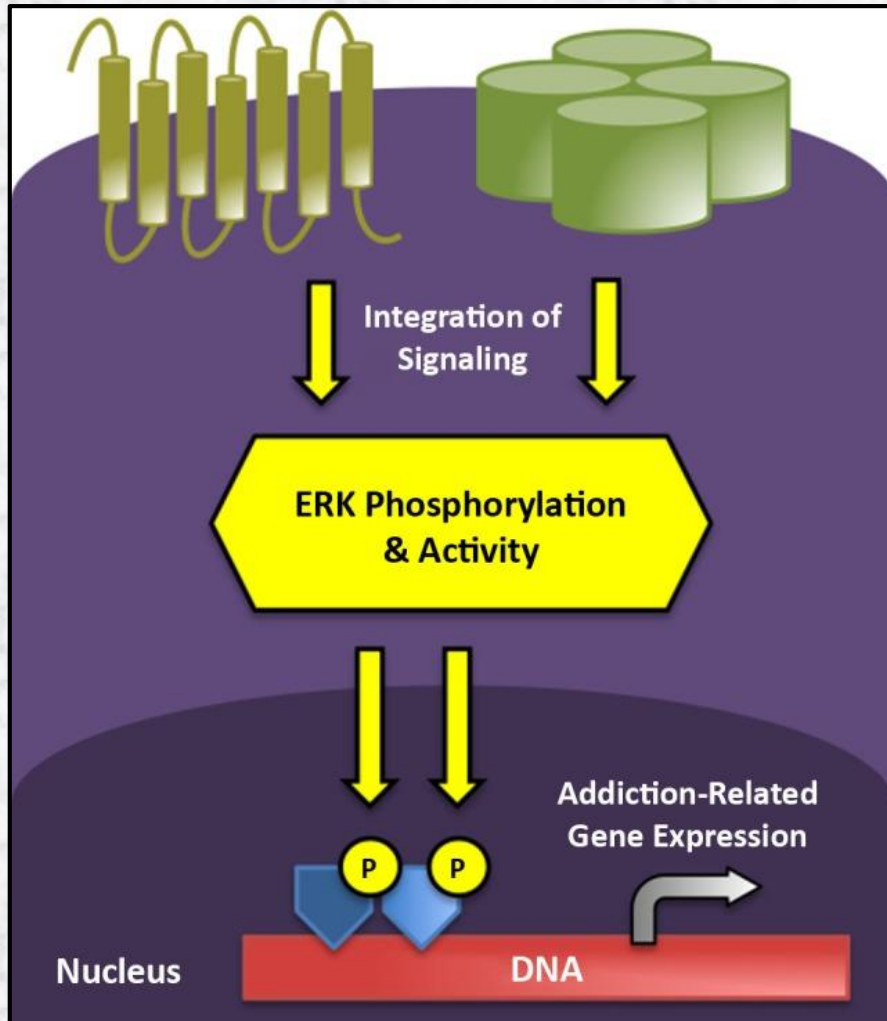
MAPK (ERK) e NEOPLASIE



La cascata Ras/Raf/MEK/ERK è la via di segnalazione più frequentemente alterata nei tumori umani. Mutazioni attivanti a carico di Ras sono presentati in circa il 30% dei tumori.

Queste mutazioni determinano l'attivazione persistente di ERK1/2 che contribuisce così in maniera non più regolata alla crescita tumorale.

MAPK (ERK) e TOSSICODIPEDENZA



ERK può essere un percorso comune a diverse droghe d'abuso, come MDMA, amfetamine, THC, cocaina, oppioidi e nicotina. Infatti, la segnalazione alterata di ERK nel sistema DA meso-limbico-corticale, media i cambiamenti neuro-adattivi risultanti dall'esposizione agli psicostimolanti. In particolare, dopo l'attivazione, ERK può traslocare nel nucleo e modulare l'espressione dei geni legati alla dipendenza.

Neuronal extracellular signal-regulated kinase (ERK) activity as marker and mediator of alcohol and opioid dependence, Zamora-Martinez1 and Edwards 2014.

PPARs receptors

Peroxisome proliferator-activated receptor

Recettori attivati da proliferatori perossisomiali

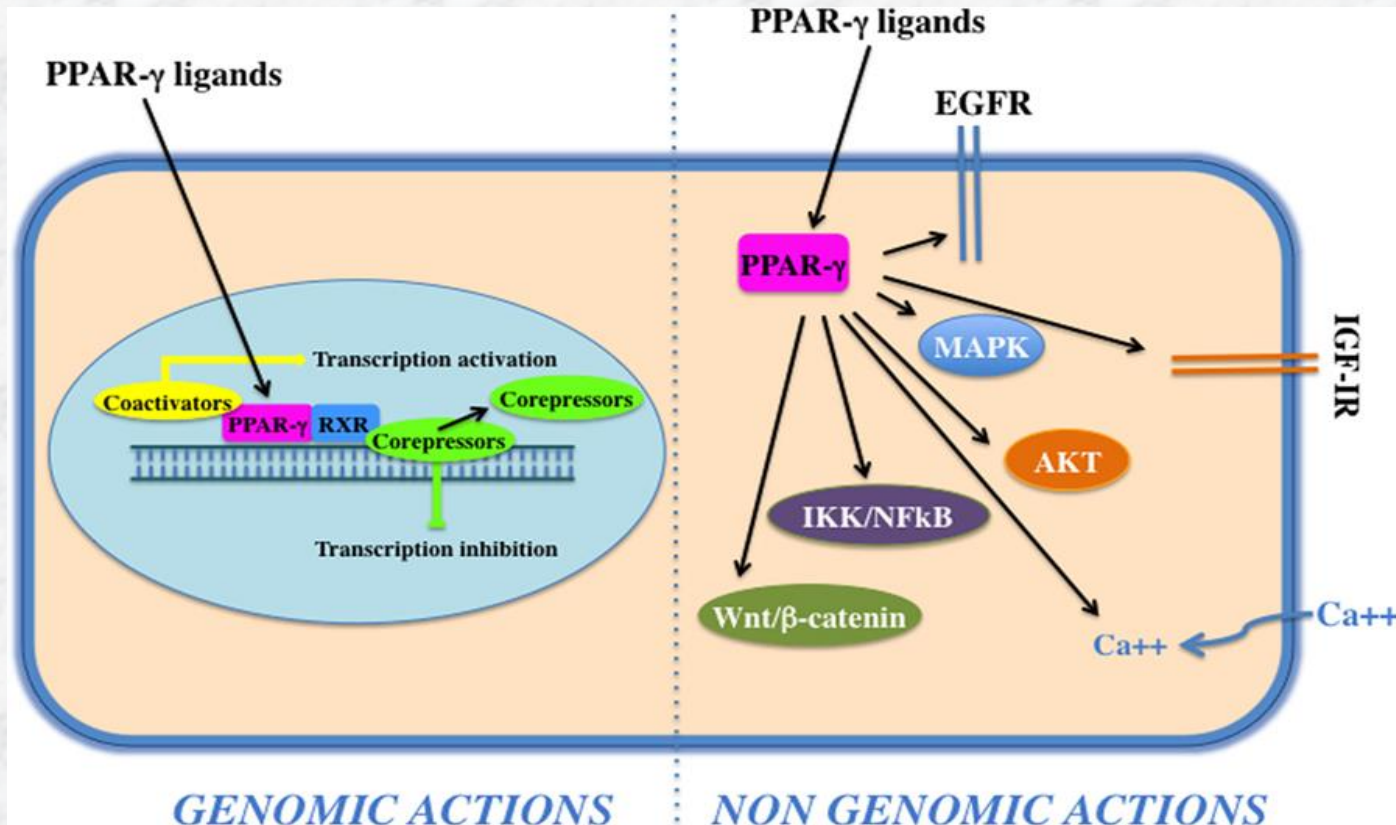
Sono recettori particolari in quanto i **ligandi non sono ormoni** ma **sono lipidi assunti con la dieta, oppure lipidi endogeni ancora da ben identificare (acidi grassi liberi = FFAs).**

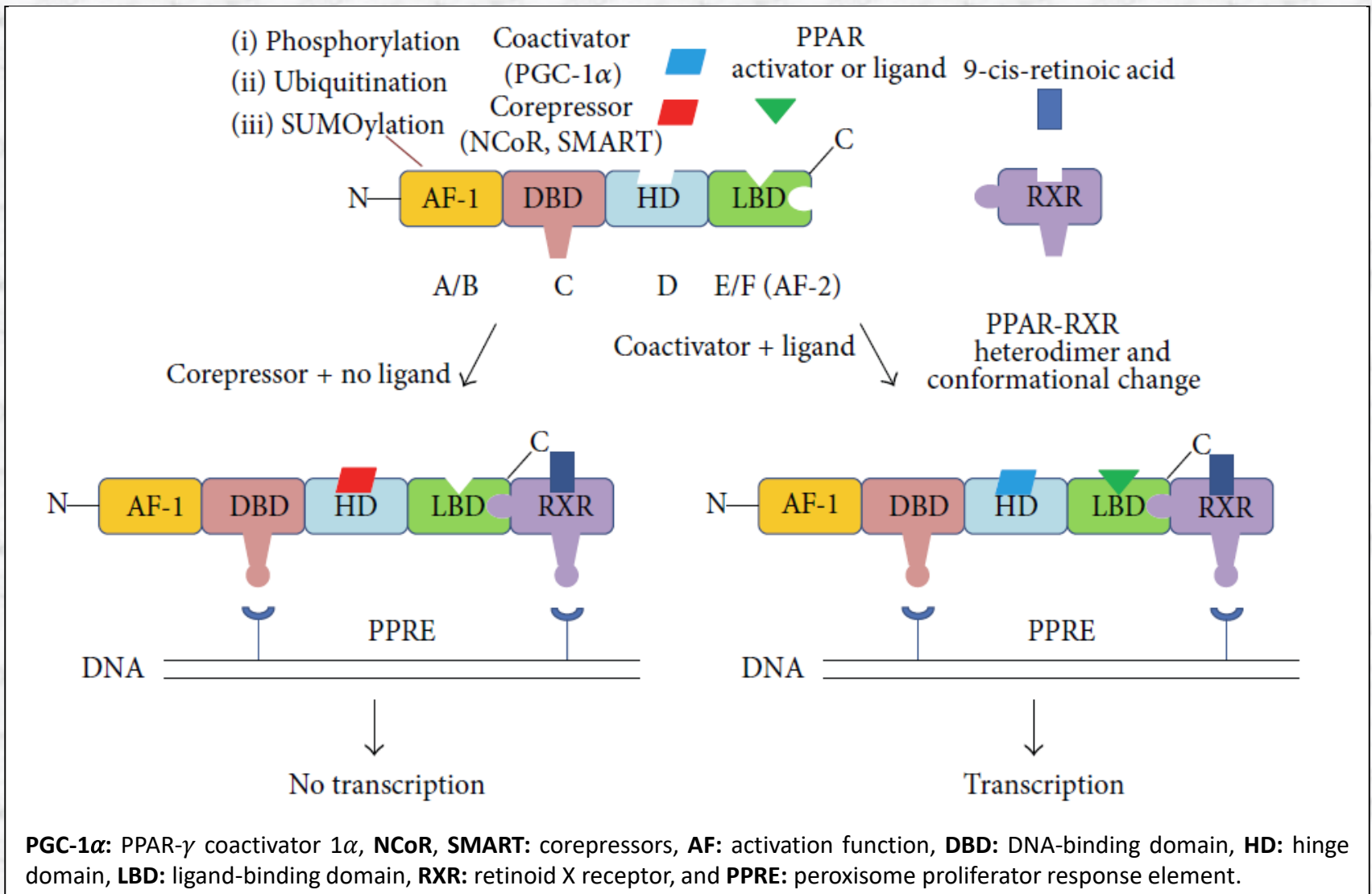
Questi recettori → Fungono da «sensori di lipidi endogeni».

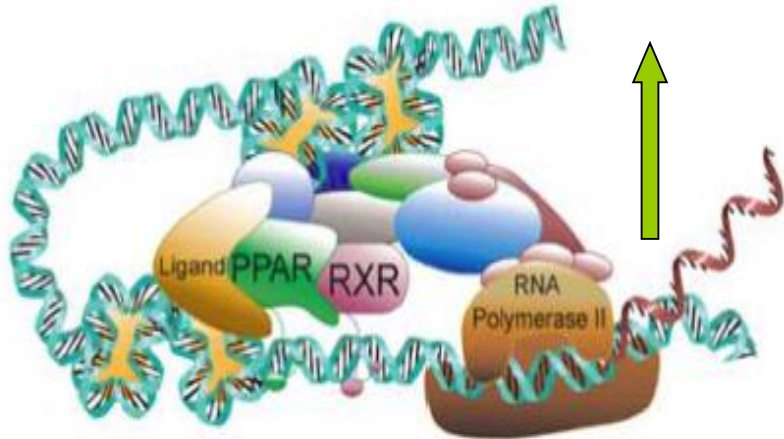
Sono recettori che appartengono alla superfamiglia dei recettori nucleari

Questi recettori nucleari sono in grado di formare etero-dimeri con un altro recettore nucleare, l' **RXR (recettore dei retinoidi X)**.

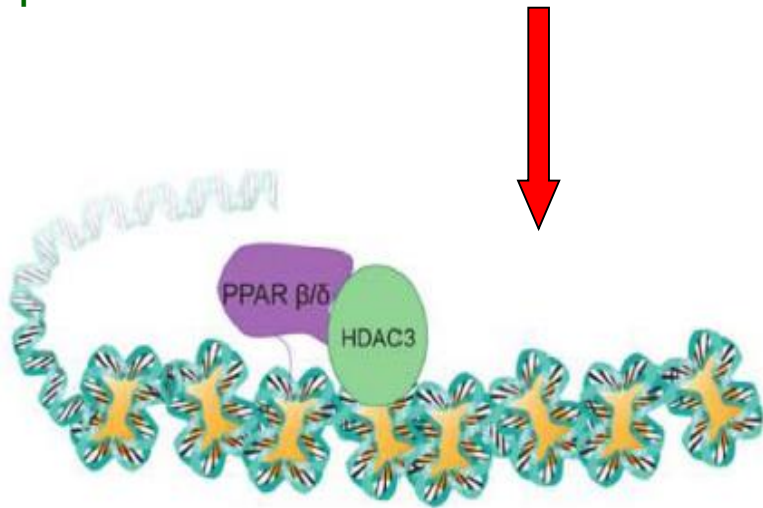
La formazione di questi etero-dimeri consente al complesso di legarsi a porzioni regolatrici sul DNA modulando così la velocità del processo di trascrizione





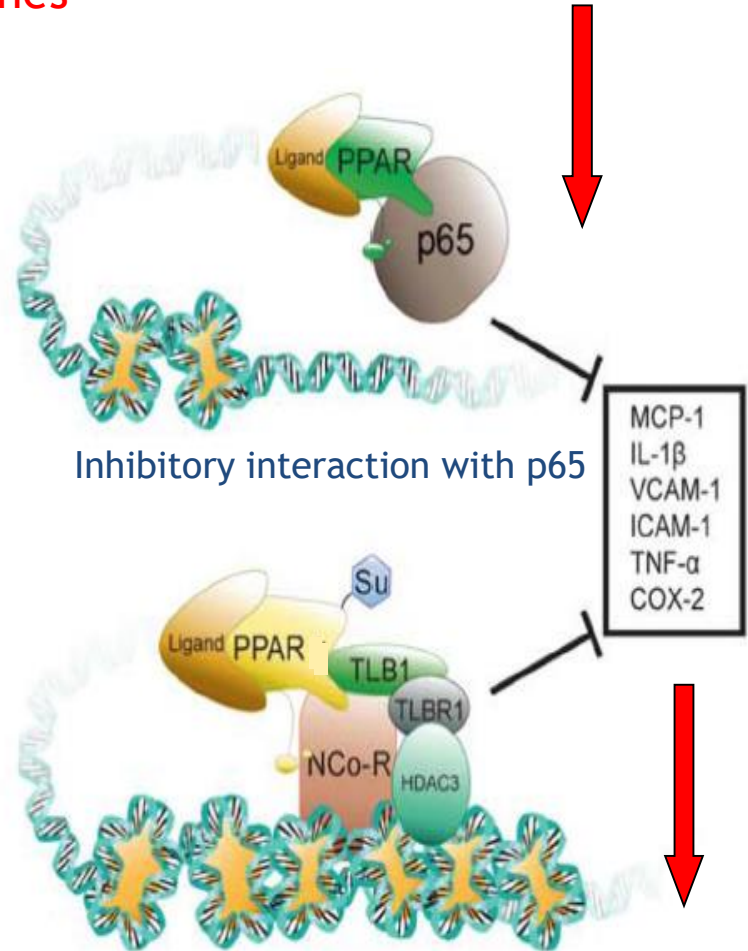


Transcriptional upregulation of gene expression



Repression of proinflammatory genes

Repression of proinflammatory genes



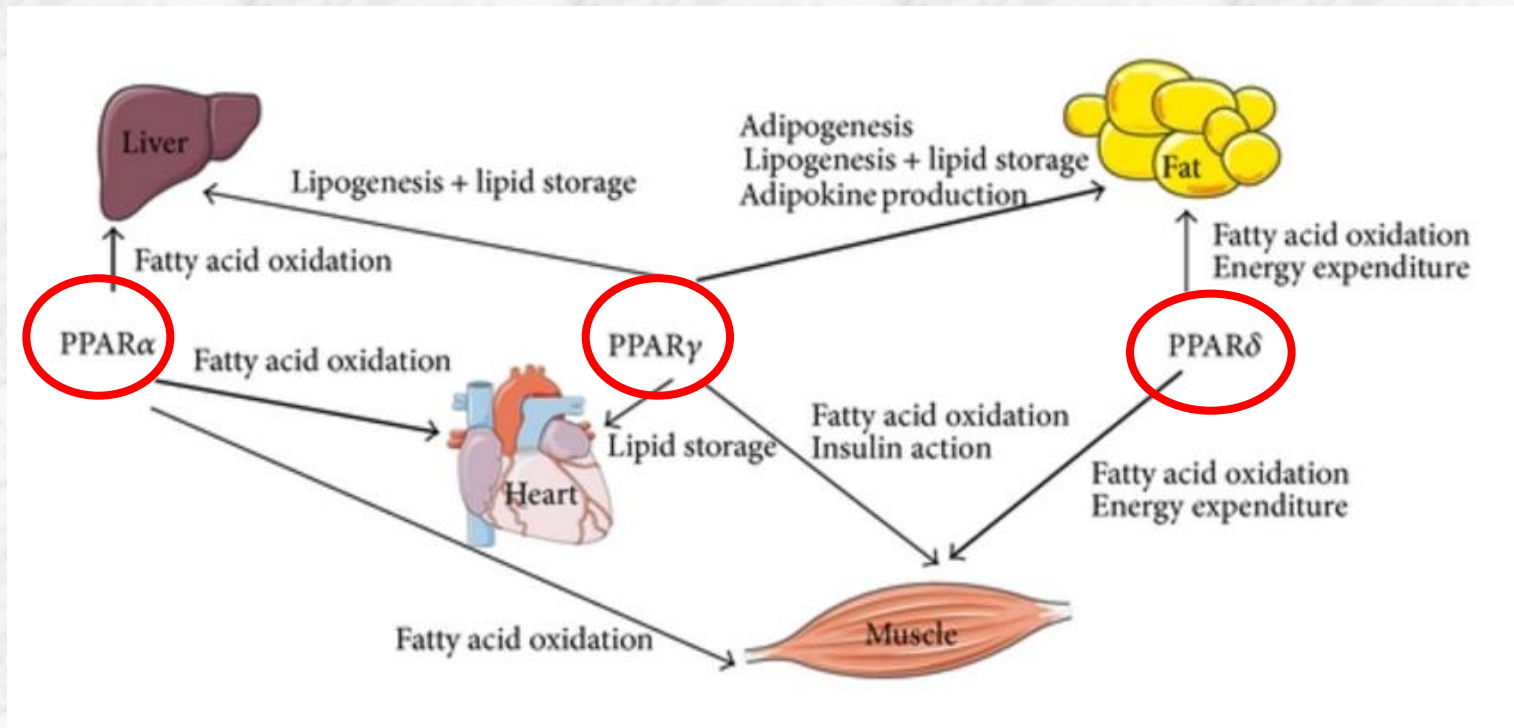
Gene repression after SUMOylation in response to toll-like receptor agonist

Si conoscono 3 isoforme codificate da tre geni diversi: alfa, beta/delta e gamma

Adipogenesi = sintesi del tessuto adiposo

Lipogenesi = sintesi degli acidi grassi

Adipochine = citochine secrete dagli adipociti



Uno dei tessuti in cui i recettori **PPAR- γ** sono maggiormente rappresentati è il tessuto adiposo

PPAR γ



- Adipocyte differentiation
- Glucose homeostasis
- Macrophage function

PPARs receptors e Ruolo nell'insulino-resistenza

- ❑ Mutazioni di PPAR in roditori e nell'uomo sono associati all'insulino-resistenza
- ❑ agonisti PPAR γ riducono l'insulino-resistenza e sono utili nel trattamento del diabete.

Pioglitazone e Rosiglitazone = agonisti del PPAR- γ

I geni la cui espressione viene stimolata o, più raramente, inibita dagli agonisti PPAR- γ sono oltre 600, molti ancora ignoti.

Tra le **proteine la cui sintesi viene stimolata dall'attivazione del PPAR- γ** ce ne sono molte coinvolte nel metabolismo del glucosio e nel *signaling* intracellulare dell'insulina:

- ***Insulin Receptor Substrates (IRS) 1 e 2***
- **Glucotrasportatore insulino-dipendente GLUT-4**

I tiazolidindioni:

- **inibiscono la produzione adipocitaria di TNF- α (che induce insulino-resistenza)**
- **stimolano quella di adiponectina (che ha azione insulino-sensibilizzante)**

Tiazolidinedioni

PPAR-

γ

Adipociti

↑ Adipogenesi
↓ Rilascio FFA

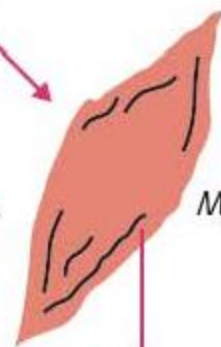
↑ Adiponectina
↓ Rilascio TNF- α

Fegato



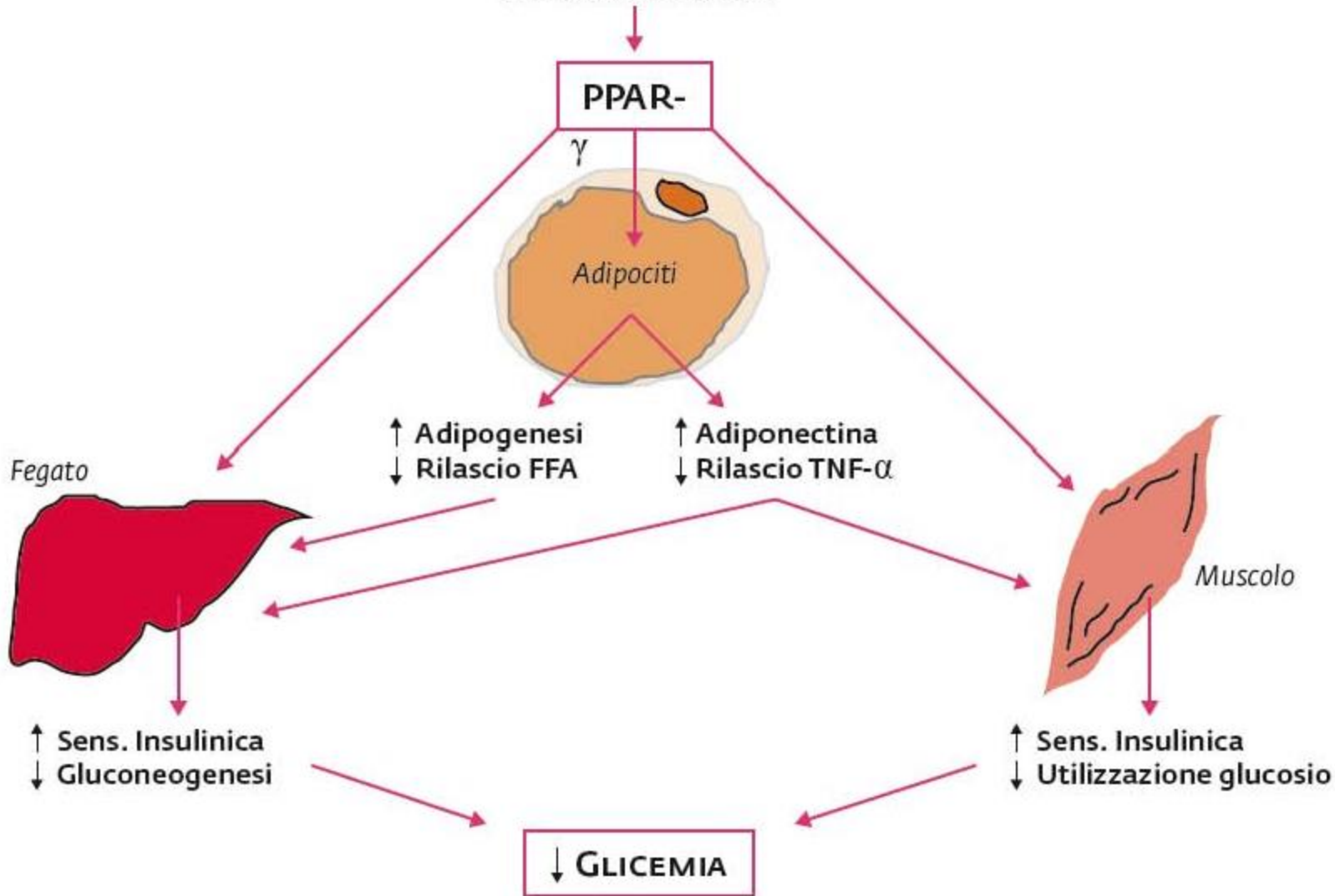
↑ Sens. Insulinica
↓ Gluconeogenesi

Muscolo



↑ Sens. Insulinica
↓ Utilizzazione glucosio

↓ GLICEMIA



PPARs receptors e Neoplasie

[Expert Opin Ther Targets](#), 2007 Aug;11(8):1071-85.

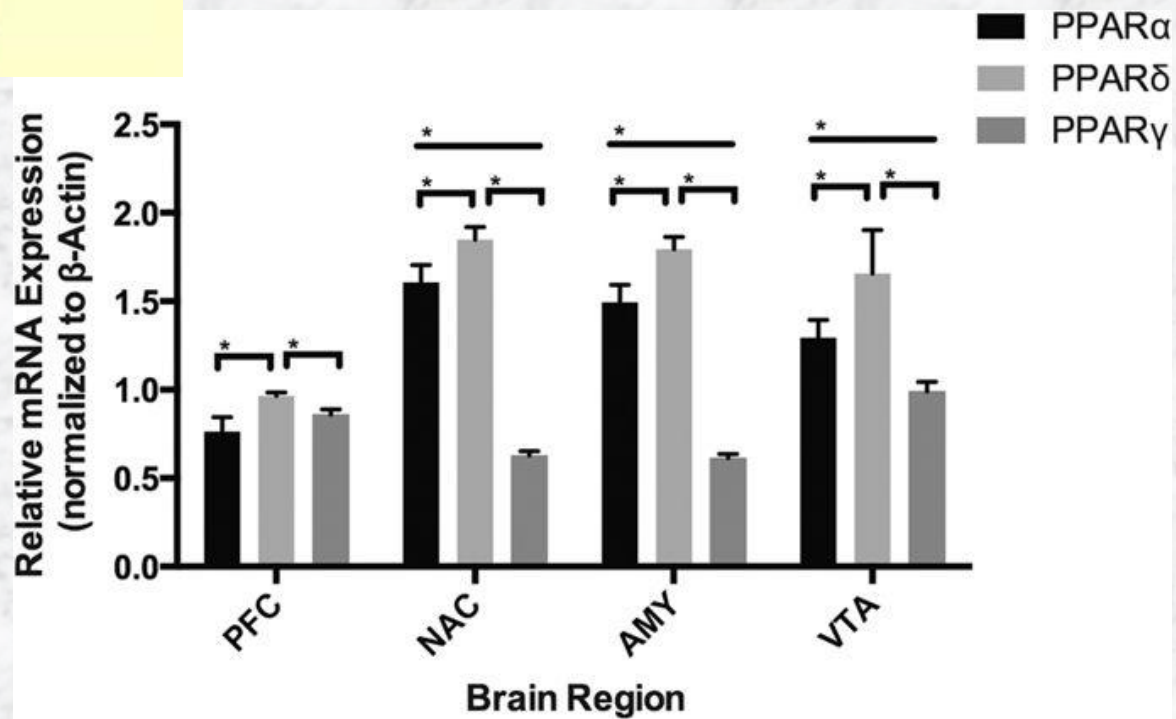
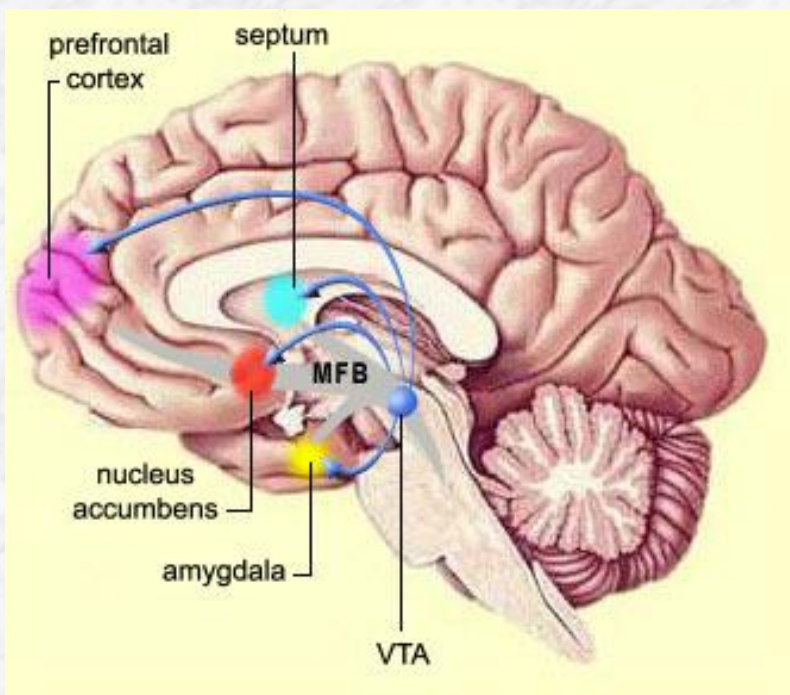
The non-genomic crosstalk between PPAR-gamma ligands and ERK1/2 in cancer cell lines.

[Papageorgiou E¹](#), [Pitulis N](#), [Msaouel P](#), [Lembessis P](#), [Koutsilieris M](#).

⊕ Author information

Abstract

Peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) are members of the nuclear receptor superfamily acting as transcription factors. PPAR-gamma, one of the three PPAR subtypes, is expressed in many malignant and non-malignant cells and tissues. PPAR-gamma ligands influence cancer biology via both genomic as well as non-genomic events. The non-genomic action of PPAR-gamma ligands, including the activation of MAPK signaling pathways, is under intense investigation. In the presence of PPAR-gamma ligands, a rapid phosphorylation of ERK1/2 is observed in many cancer cell lines. Activated ERK1/2 elicits rapid, non-genomic cellular effects and can directly repress PPAR-gamma transcriptional activity by phosphorylation. This paper reviews the interrelation of PPAR-gamma ligands and activated ERK1/2, in relation to their antineoplastic actions in cancer cell lines, which may offer the potential for improved anticancer therapies.



PPARs receptors e Drug addiction

- [The PPAR \$\gamma\$ Agonist Pioglitazone Fails to Alter the Abuse Potential of Heroin, But Does Reduce Heroin Craving and Anxiety.](#)
 1. Jones JD, Bisaga A, Metz VE, Manubay JM, Mogali S, Ciccocioppo R, Madera G, Doernberg M, Comer SD.
J Psychoactive Drugs. 2018 Nov-Dec;50(5):390-401. doi: 10.1080/02791072.2018.1508789. Epub 2018 Sep 11.
PMID: 30204554
[Similar articles](#)

- [Pioglitazone attenuates the opioid withdrawal and vulnerability to relapse to heroin seeking in rodents.](#)
 2. de Guglielmo G, Kallupi M, Scuppa G, Demopulos G, Gaitanaris G, Ciccocioppo R.
Psychopharmacology (Berl). 2017 Jan;234(2):223-234. doi: 10.1007/s00213-016-4452-1. Epub 2016 Oct 6.
PMID: 27714428
[Similar articles](#)

- [PPAR \$\gamma\$ activation attenuates opioid consumption and modulates mesolimbic dopamine transmission.](#)
 3. de Guglielmo G, Melis M, De Luca MA, Kallupi M, Li HW, Niswender K, Giordano A, Senzacqua M, Somaini L, Cippitelli A, Gaitanaris G, Demopulos G, Damadzic R, Tapocik J, Heilig M, Ciccocioppo R.
Neuropsychopharmacology. 2015 Mar;40(4):927-37. doi: 10.1038/npp.2014.268. Epub 2014 Sep 14. Erratum in: [Neuropsychopharmacology. 2015 Mar;40\(4\):1052.](#)
PMID: 25311134 **Free PMC Article**
[Similar articles](#)

Activation of PPAR γ Attenuates the Expression of Physical and Affective Nicotine Withdrawal Symptoms through Mechanisms Involving Amygdala and Hippocampus Neurotransmission.
Domi E, Caputi FF, Romualdi P, Domi A, Scuppa G, Candeletti S, Atkins A, Heilig M, Demopulos G, Gaitanaris G, Ciccocioppo R, Ubaldi M.
J Neurosci. 2019 Dec 4;39(49):9864-9875. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1922-19.2019. Epub 2019 Nov 4.

PPARs receptors → analgesia e infiammazione

Gli agonisti PPR γ sembrano essere in grado di ridurre lo sviluppo di tolleranza all'effetto analgesico della morfina perché sono in grado di attenuare l'aumento della produzione di citochine infiammatorie promosse dagli agonisti oppioidi

[Pioglitazone prevents morphine antinociceptive tolerance via ameliorating neuroinflammation in rat cerebral cortex.](#)

Ghavimi H, Charkhpour M, Ghasemi S, Mesgari M, Hamishehkar H, Hassanzadeh K, Arami S, Hassanzadeh K.

Pharmacol Rep. 2015 Feb;67(1):78-84. doi: 10.1016/j.pharep.2014.08.003. Epub 2014 Aug 20.

PMID: 25560579

[Evidence of a PPAR \$\gamma\$ -mediated mechanism in the ability of Withania somnifera to attenuate tolerance to the antinociceptive effects of morphine.](#)

Caputi FF, Rullo L, Acquas E, Ciccocioppo R, Candeletti S, Romualdi P.

Pharmacol Res. 2019 Jan;139:422-430. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.033. Epub 2018 Nov 29.

PMID: 30503841

[Interplay between Prokineticins and Histone Demethylase KDM6A in a Murine Model of Bortezomib-Induced Neuropathy.](#)

Rullo L, Franchi S, Amodeo G, Caputi FF, Verduci B, Losapio LM, Sacerdote P, Romualdi P, Candeletti S.

Int J Mol Sci. 2021 Nov 3;22(21):11913. doi: 10.3390/ijms222111913.

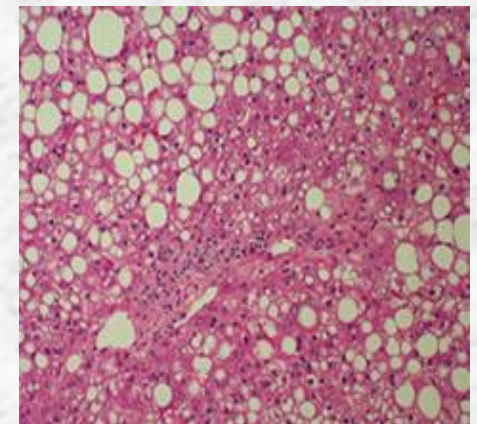
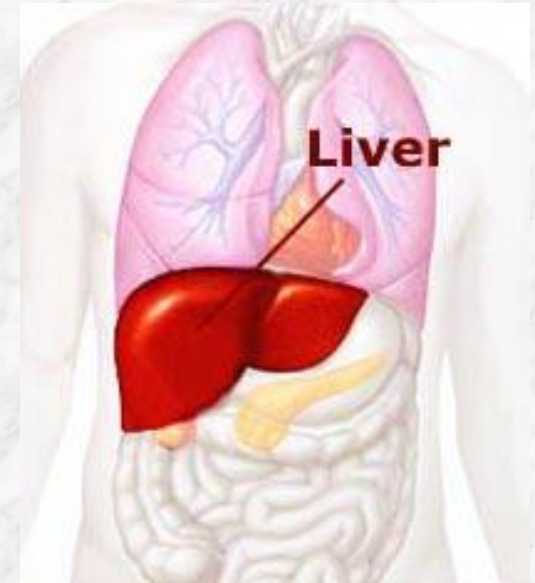
PMID: 34769347 [Free PMC article.](#)

PPAR α e metabolismo lipidico

In the liver, PPAR α targets genes which participate in many - if not all - aspects of lipid catabolism. It includes:

- * transport of fatty acids in the circulation,
- * their uptake by the hepatocytes,
- * binding by fatty acid binding proteins,
- * activation by the acyl-CoA synthase,
- * β -oxidation (peroxisomes and mitochondria),
- * ω -oxidation (microsomes).

Ethanol inhibits PPAR α activity - it may play a role in development of alcoholic fatty liver.



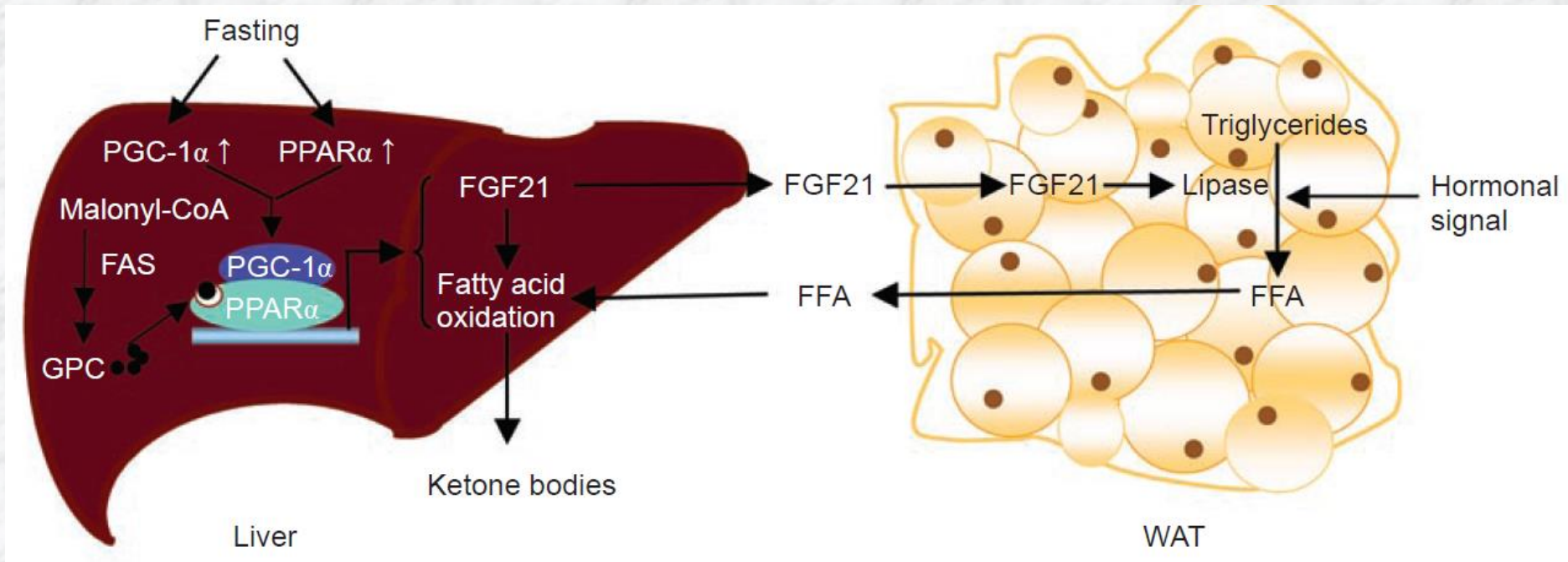
PPAR α ^{-/-} mice

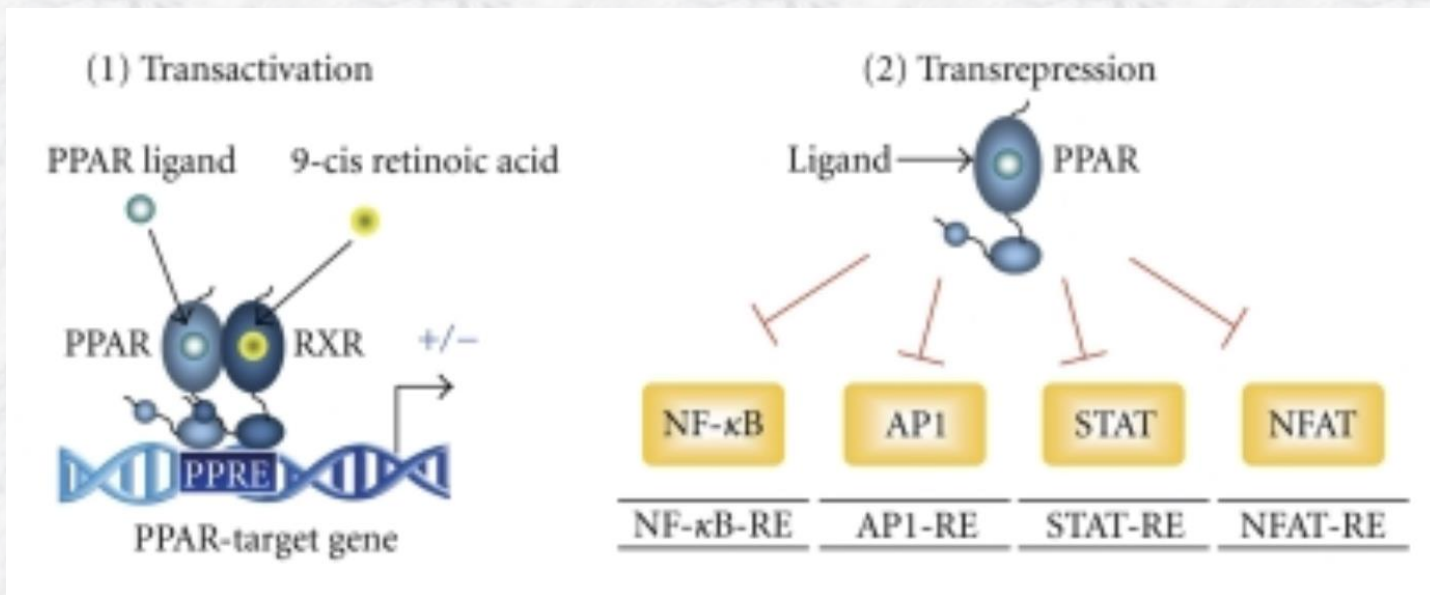
- PPAR α acts as a global regulator of energy metabolism, which coordinates the rates of utilization of the various energy sources in relation to food availability.
- PPAR α null mice viable and **do not exhibit any obvious phenotype** when kept **under normal laboratory conditions** and diet.
 - * They experience serious **difficulties during fasting**, as they are unable to enhance fatty acid mobilization and increase β -oxidation in the liver.
- PPAR α null mice rapidly suffer from hypoglycemia and hypothermia.
- With age they develop obesity.
- Mice display increased inflammatory reactions and delayed wound healing.



PPAR α ^{-/-} regulated ketogenesis

- Fasting induces the expression of PPAR α and PGC-1 α (PPAR coactivator).
- Activation of PPAR α requires synthesis of a PPAR α ligand. Together, they induce the expression of fatty acid oxidation genes and FGF21 (fibroblast growth factor-21).
- FGF21 in turn promotes lipolysis in the adipose tissue. The released free fatty acids are used as substrates for ketogenesis.

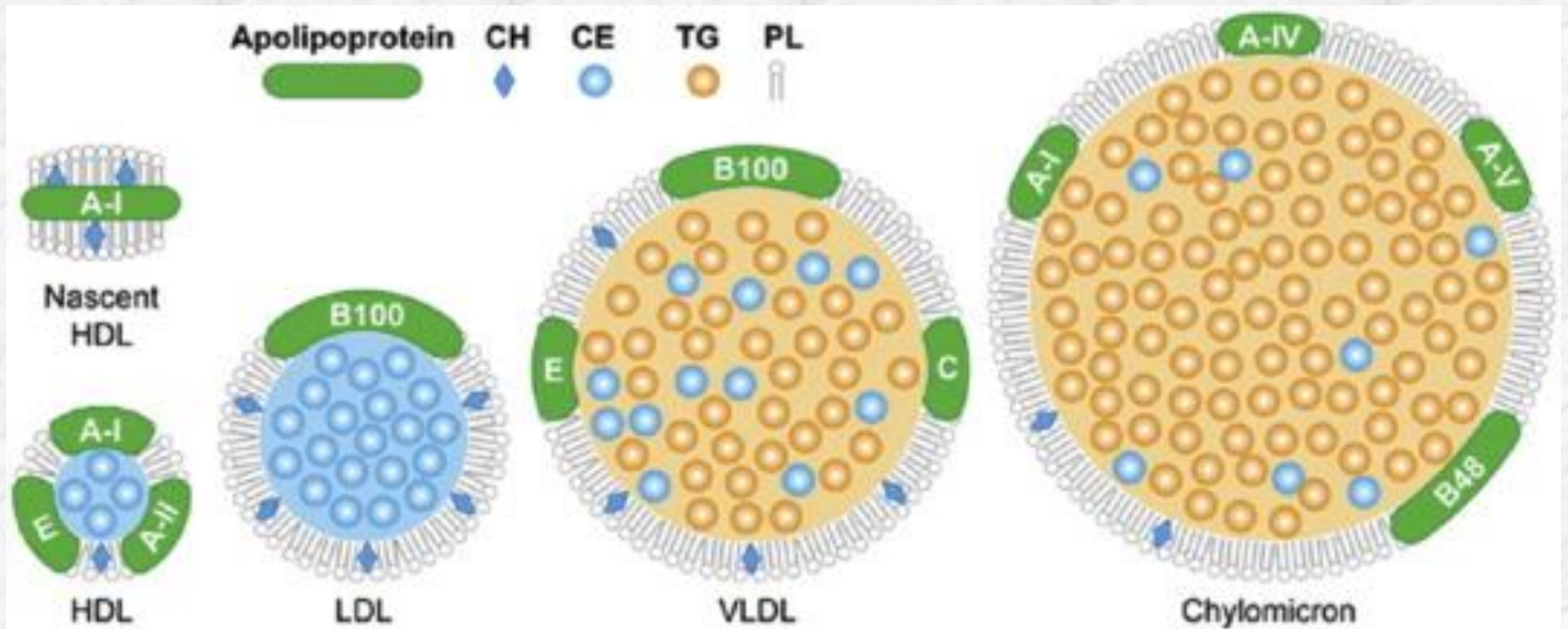




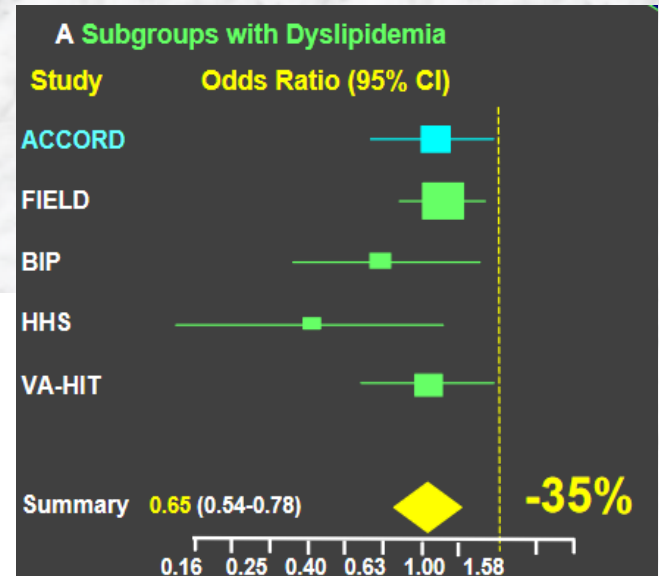
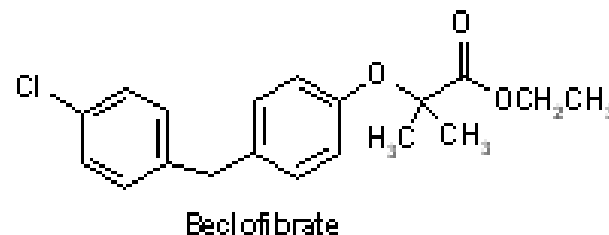
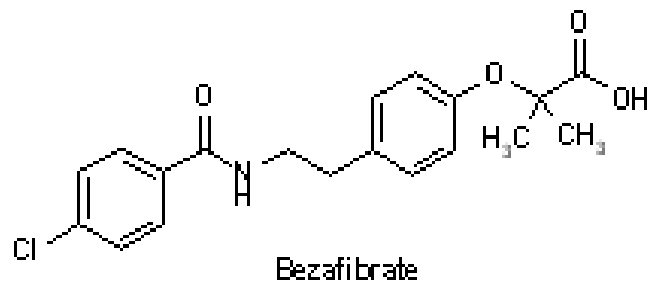
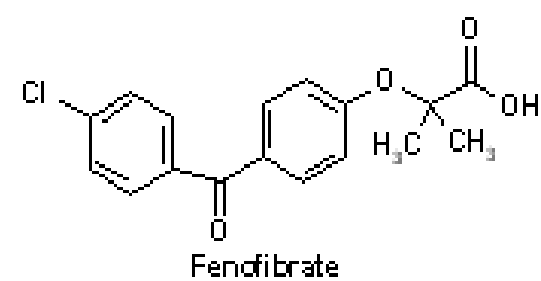
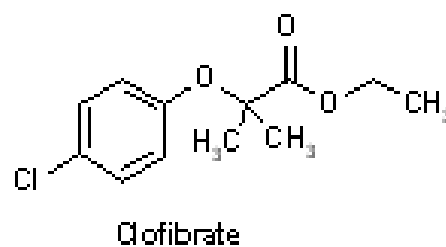
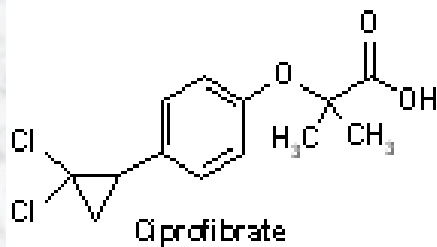
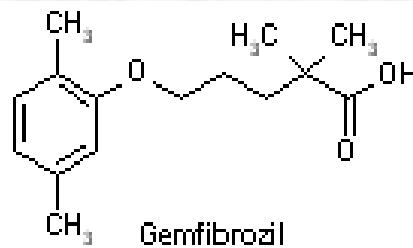
PPAR α participates in the control of the inflammatory response:

- * it decreases inflammation via stimulation of catabolism of the proinflammatory lipids.
- * its activation results in repression of NF κ B signaling

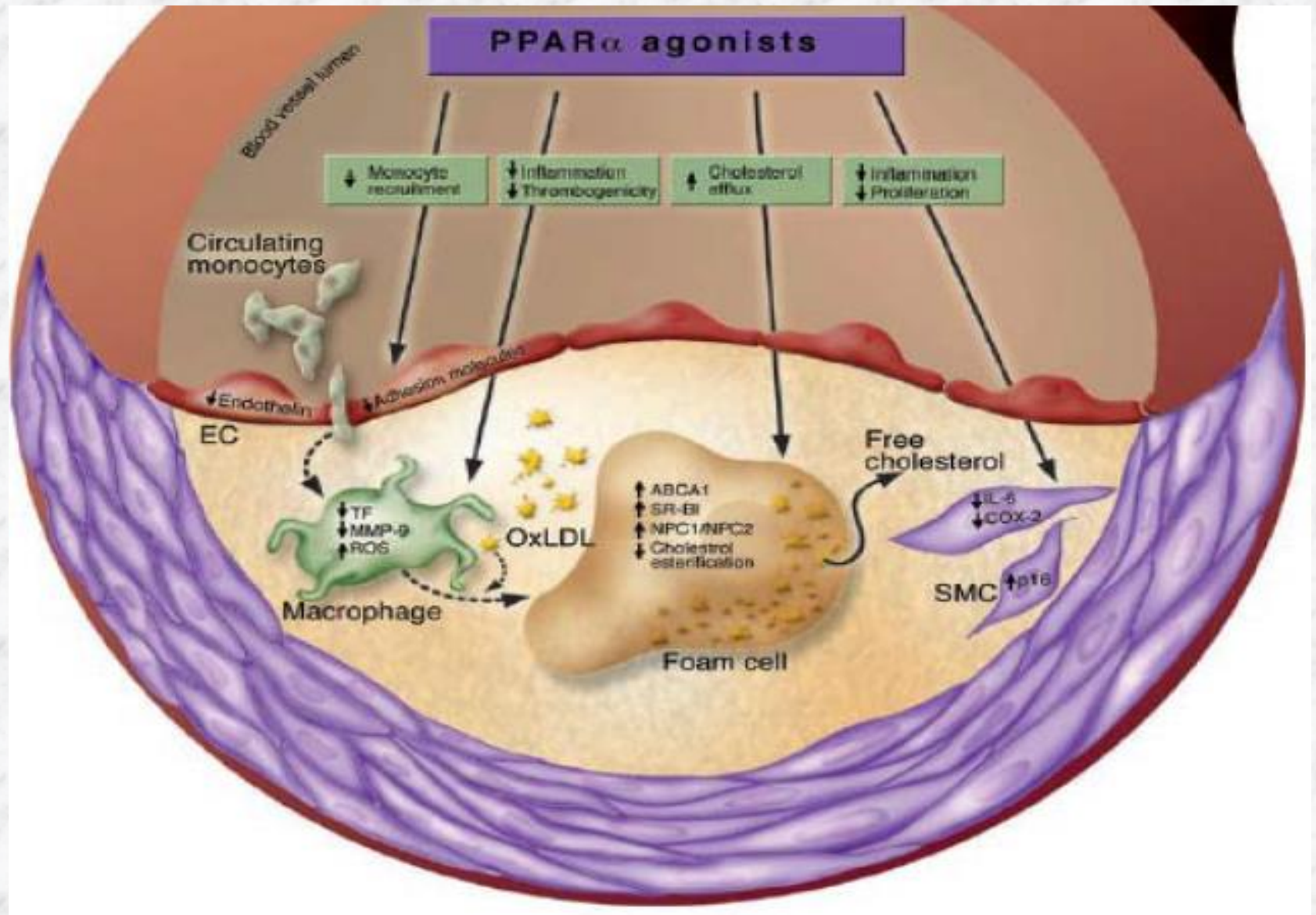
Classification of lipoproteins



PPAR α ligands \rightarrow fenofibrates



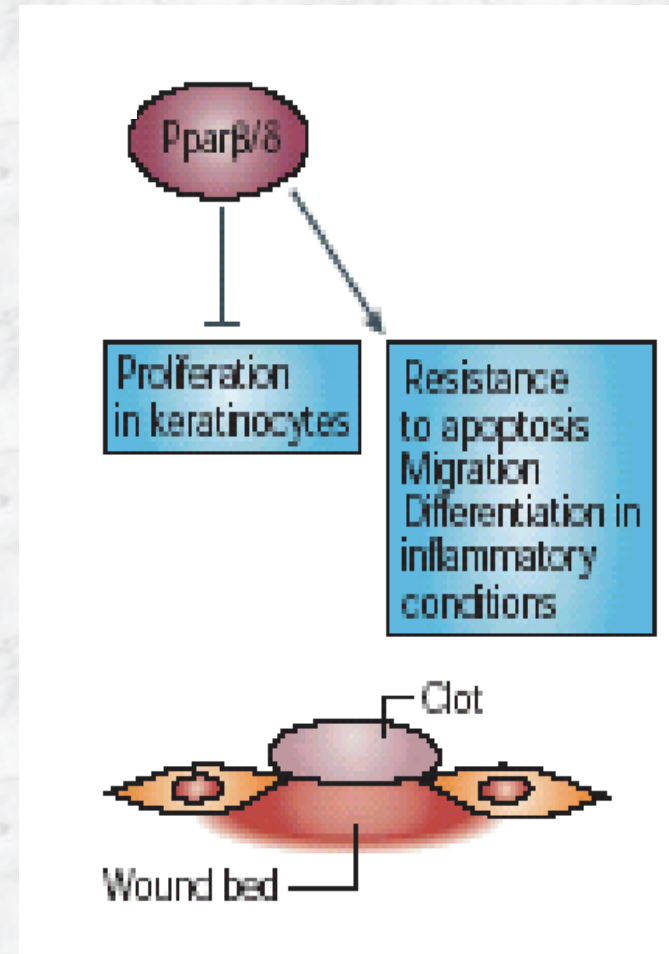
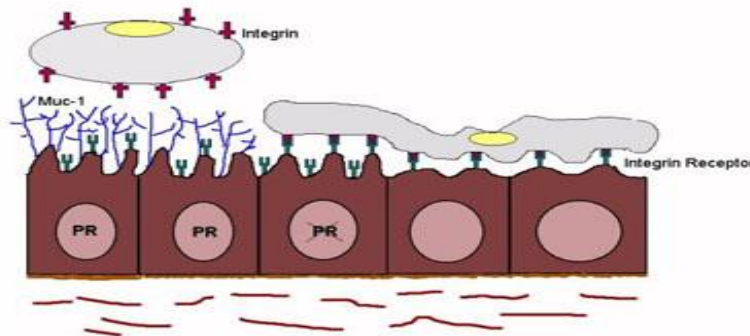
PPAR α e atherosclerosis



PPAR β (PPAR δ)

- PPAR β is relatively poorly characterized.
- Its expression is rather ubiquitous, with varying levels in different organs.
- Endogenous ligand for PPAR δ is prostacyclin (PGI₂) (!).
- PPAR δ seems to play a very important role in implantation of embryo.
- It was also implicated in oligodendrocyte maturation.

Implantation Window

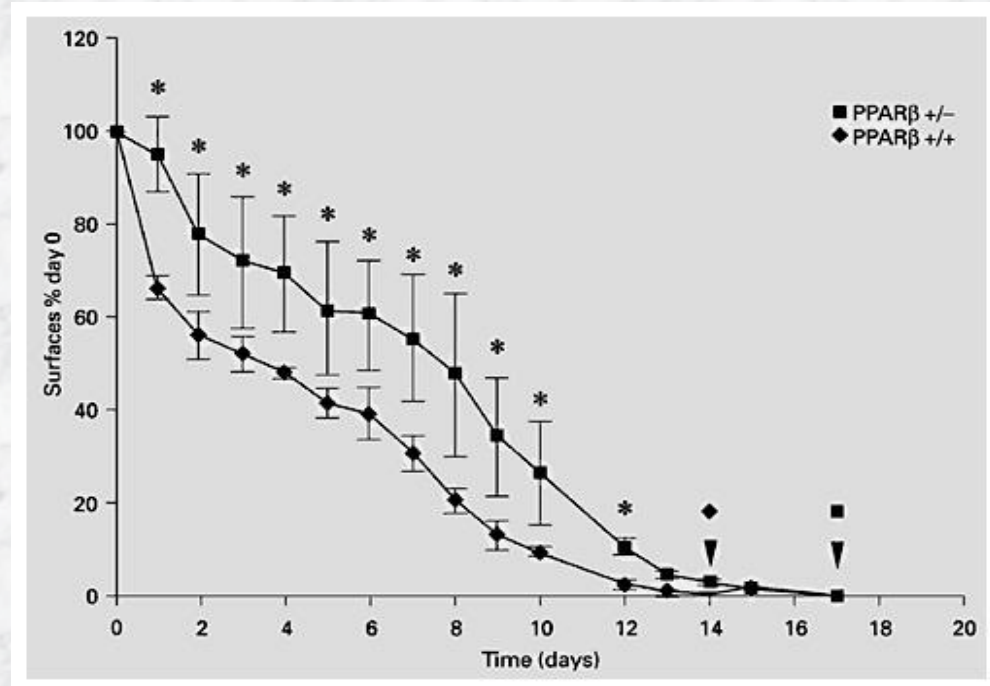


PPAR β – wound healing

PPAR δ is involved in regulation of wound healing.

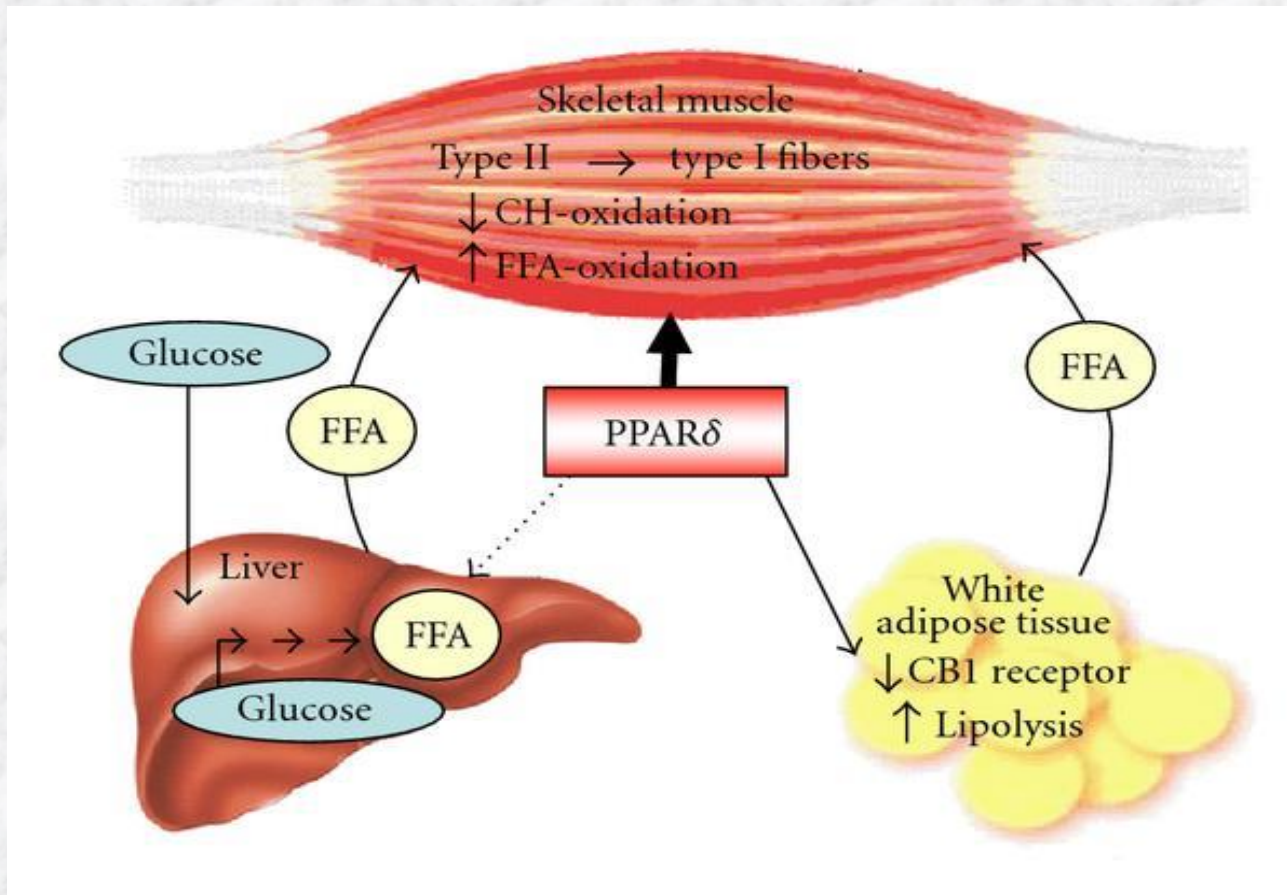
- * diminishes proliferation and accelerates differentiation of keratinocytes
- * enhances keratinocyte resistance to apoptotic signals
- * ameliorates inflammatory responses in the skin.
- * contributes to lipid biosynthesis in sebocytes and keratinocytes

Increased proliferation and death of keratinocytes at the edges of epidermal wounds in PPAR δ haplo-deficiency participate in the healing delay.



PPAR δ – physiological effects

- Activation of PPAR δ may influence atherogenesis.
- Artificial, selective ligand of PPAR δ causes a dramatic **rise in HDL** cholesterol, while **lowering the levels of LDL**, fasting triglycerides, and insulin.



PPAR δ overexpressing mice

Overexpression of PPAR δ in adipose tissue induces expression of genes required for fatty acid oxidation and energy dissipation, which then leads to improved lipid profiles and reduced adiposity.

- PPAR δ transgenic mice are completely resistant to obesity induced by a high-fat diet, while PPAR δ -deficient mice are prone to obesity.

- Treatment of obese mice with PPAR δ agonist depletes lipid accumulation.

- The Marathon Mice are capable of continuous running of up to twice the distance of a wild-type littermate.

- They overexpress an activated form of PPAR δ in skeletal muscles, which leads to increase in "non fatiguing, red" type I muscle fibers.



Therapeutic target of PPAR δ

