RACK1: UN POSSIBILE BERSAGLIO DEGLI INTERFERENTI ENDOCRINI SUL SISTEMA IMMUNITARIO

Pasini F., Ruffo F., Galbiati V., Galli C., Marinovich M., Corsini E.

Disfeb, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

Il recettore per la protein chinasi C attivata (RACK1) è una proteina di ancoraggio di 36 kDa coinvolta in numerose vie di trasduzione del segnale. RACK1 ha un ruolo centrale in numerose funzioni fisiologiche come l'attivazione del sistema immunitario, l'attività neuronale, lo sviluppo e l'invecchiamento, e in alcune condizioni patologiche come il cancro. Dati sperimentali ottenuti nel nostro laboratorio suggeriscono che l'espressione di RACK1 sia sotto il controllo ormonale di cortisolo ed androgeni, mentre da definire è il ruolo degli estrogeni e degli interferenti endocrini (EDC). Gli EDC possono competere con diversi ormoni endogeni, risultando in una risposta complessa che dipende dal contesto cellulare in termini di recettori espressi e proteine interagenti risultando in una risposta che può differire tra tessuti e modalità d'esposizione.
Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto di EDC noti avere azione estrogenica sull'espressione di RACK1 nella linea promielocitica umana THP-1. L'espressione di RACK1 è stata valutata attraverso analisi Western blot dopo 24 ore di trattamento, mentre l'espressione dell'mRNA è stata valutata mediante Real Time PCR dopo 6 e 18 ore di trattamento. Gli EDCs presi in considerazione sono stati bisfenolo A (BPA), composto organico di sintesi usato nella produzione della plastica; dietilstilbestrolo (DES), estrogeno sintetico la cui esposizione prenatale è stata associata a cancro alla vagina in età puberale e a malattie autoimmuni; zearalenone (ZEA), micotossina che compete con il 17β-estradiolo per il legame al recettore degli estrogeni; mentre 17β-estradiolo è stato usato come estrogeno di riferimento.
I risultati ottenuti hanno evidenziato un comportamento non univoco dei composti analizzati sui livelli di RACK1. In particolare, abbiamo osservato che 17β-estradiolo a livelli fisiologici (1nM) aumenta l'espressione di RACK1, mentre a concentrazioni maggiori fino a 10 μM non sono state evidenziate variazioni nei livelli di espressione. A basse concentrazioni (4nM) anche DES ha mostrato un comportamento simile al 17β-estradiolo, tuttavia alle alte concentrazioni (40 μM) una riduzione significativa è stata osservata. Il trattamento con BPA ha mostrato invece una riduzione solo alla concentrazione più alta. Infine, lo ZEA ha evidenziato una riduzione non dose-dipendente dei livelli di RACK1 mRNA associati però un aumento dei livelli di proteina. Studi sono in corso per valutare le conseguenze funzionali della modulazione dell'espressione di RACK1 nella risposta innata.