

1. Record Nr.	TD16056910
Autore	Davinelli, Sergio
Titolo	Synergistic effects of dietary bioactive compounds and investigation of Nrf2/HO-1 axis in HIV-1 transgenic rat [Tesi di dottorato]
Editore	Università degli studi del Molise, 2014-06-05T10 : 50 : 42Z
Lingua di pubblicazione	Inglese
Formato	Tesi di dottorato
Livello bibliografico	Monografia
Note	diritti: Embargo fino a 5.12.2015 diritti: info:eu-repo/semantics/openAccess
Sommario	<p>Considerable evidence suggests that the combinatorial effect dietary bioactive compounds may be useful in preventing or reducing aging features. Therefore, a synergistic multi-target approach in dietary intervention may be effective in slowing down the aging process and increase healthy aging. Functional foods and nutraceuticals can exert specific anti-aging benefits such as improvement in mitochondrial function or induce neuroprotective effects to counteract the deleterious consequences of oxidative stress. In this project, we evaluated a novel treatment strategy by combining two bioactive dietary constituents (resveratrol and equol) to determine their effect on mitochondrial function. The combined use of both compounds increased mitochondrial mass, mitochondrial DNA content, SIRT1 enzymatic activity and induced mitochondrial biogenesis factors such as PGC1-?, TFAM and NRF-1. Therefore, identification of this novel synergism may provide a new perspective for future treatments aiming to modulate the mitochondrial activity. Next, we investigated the combined effect of L-Carnosine and EGCG, two bioactive dietary compounds that have received particular attention because of their potential role in modulating oxidative stress associated with aging. We demonstrated that the neuroprotective effects of EGCG and L-Carnosine are achieved through the modulation of HO-1/Hsp72 systems. Our results indicate that the combined administration of</p>

EGCG and L-Carnosine reduces the neuronal damage caused by oxidative stress. Since chronic oxidative stress plays a central role in the pathogenesis of many diseases, including HIV-1 associated disorders, the last part of the project aimed to investigate the age-related patterns of Nrf2 and HO-1 in different brain regions and tissues of HIV-1 transgenic rat. The Nrf2/HO-1 axis constitutes a crucial cell survival mechanism to counteract oxidative stress and several recent studies have shown that bioactive food compounds can modulate Nrf2/HO-1 pathway. However, in the context of HIV-1 infection its role remains largely uncharacterized. In HIV-1 transgenic rat, we observed a significant reduction in the protein levels of Nrf2 and HO-1, suggesting a weakening in the cytoprotection exerted by Nrf2/HO-1 system. Moreover, the declined protein function of Nrf2 and HO-1 was accompanied by the acquisition of premature senescence phenotype in HIV-1 transgenic rat. Dietary inducers of Nrf2 and HO-1 may provide a novel strategy for restoring this pathway and mitigate oxidative stress during HIV-1 infection.

Evidenze significative suggeriscono che sfruttare l'effetto combinatoriale di composti bioattivi derivanti dalla dieta può essere utile per prevenire o ridurre alcuni aspetti legati all'invecchiamento. Di conseguenza, interventi nutrizionali con approccio sinergico multi-target potrebbero essere efficaci nel rallentare il processo dell'invecchiamento e promuoverne la qualità. Alimenti funzionali e nutraceutici possono esercitare benefiche proprietà anti-invecchiamento, come miglioramento della funzione mitocondriale o indurre effetti neuroprotettivi per contrastare le conseguenze deleterie dello stress ossidativo. In questo progetto, abbiamo valutato una nuova strategia di trattamento, combinando due composti bioattivi della dieta (resveratrolo ed equolo), per determinare il loro effetto sulla funzione mitocondriale. L'uso combinato di entrambi i composti ha incrementato la massa mitocondriale, il DNA mitocondriale, l'attività enzimatica di SIRT1 e indotto fattori di biogenesi mitocondriale come PGC1- $\alpha$ , TFAM and NRF-1. Quindi, l'identificazione di questo sinergismo potrebbe fornire una nuova prospettiva per futuri trattamenti aventi lo scopo di modulare l'attività mitocondriale. Successivamente, abbiamo investigato l'effetto combinato di L-Carnosina ed EGCG, due composti bioattivi presenti nella dieta che hanno ricevuto particolare attenzione dato il loro potenziale ruolo nel modulare lo stress ossidativo associato all'invecchiamento. Abbiamo dimostrato che gli effetti neuroprotettivi di EGCG ed L-Carnosina vengono raggiunti attraverso la modulazione dei sistemi HO-1/Hsp72. I nostri risultati indicano che l'amministrazione combinata di EGCG ed L-Carnosina riduce il danno neuronale causato dallo stress ossidativo. Dato che lo stress ossidativo gioca un ruolo centrale nella patogenesi di molte patologie, compresi i disturbi associati all'HIV-1, l'ultima parte del progetto ha avuto come scopo investigare i "patterns" di Nrf2 ed HO-1, in relazione all'età, in diversi tessuti e regioni del cervello di un ratto HIV-1 transgenico. L'asse Nrf2/HO-1 costituisce un meccanismo essenziale di sopravvivenza cellulare per contrastare lo stress ossidativo e diversi studi recenti hanno mostrato come composti alimentari bioattivi possono modulare il pathway dell'Nrf2/HO-1. Tuttavia, il suo ruolo nel contesto dell'infezione da HIV-1 rimane ampiamente non caratterizzato. Nel ratto HIV-1 transgenico abbiamo osservato un riduzione significativa dei livelli proteici di Nrf2 ed HO-1, suggerendo un indebolimento della citoprotezione esercitata dal sistema Nrf2/HO-1. Inoltre, il declino della funzione proteica di Nrf2 ed HO-1 è stata accompagnata dall'acquisizione di un fenotipo

senescente. Induttori di Nrf2 ed HO-1, presenti nella dieta, potrebbero fornire una nuova strategia per ripristinare questo pathway e ridurre lo stress ossidativo durante l'infezione da HIV-1.  
Dottorato di ricerca in Scienze per la salute (XXVI ciclo)

---

Localizzazioni e accesso

[http://memoria.depositolegale.it/](http://memoria.depositolegale.it/*/)<http://hdl.handle.net/2192/261>

---