SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Giovani Journal Club

Newsletter numero 01 – Aprile 2017

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- ✓ Lettera di apertura SIF Giovani Journal Club

Autore SIF Giovani: Dott. Marco Milanese, Università di Genova, Direttore della newsletter

- ✓ Human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from smokers release higher levels of IL-1-like cytokines after exposure to combustion-generated ultrafine particles

Autore SIF Giovani: Dott.ssa Michela Terlizzi, Università degli Studi di Salerno

- ✓ Association of the hOCT1/ABCB1 genotype with efficacy and tolerability of imatinib in patients affected by chronic myeloid leukemia

Autore SIF Giovani: Dott.ssa Arrigoni Elena, Università di Pisa

- ✓ BAY 11-7082 inhibits the NF-κB and NLRP3 inflammasome pathways and protects against IMQ-induced psoriasis

Autori SIF Giovani: Dott. Irrera Natasha, Bitto Alessandra, Pallio Giovanni, Pizzino Gabriele (Università di Messina)

- ✓ BAR502, a dual FXR and GPBAR1 agonist, promotes browning of white adipose tissue and reverses liver steatosis and fibrosis

Autore SIF Giovani: Dott. Michele Biagioli, Università di Perugia

- ✓ Prophylactic versus Therapeutic Fingolimod: Restoration of Presynaptic Defects in Mice Suffering from Experimental Autoimmune Encephalomyelitis

Autori SIF Giovani: Dott. Bonfiglio Tommaso, Olivero Guendalina, Padolecchia Cristina, Milanese Marco, Università di Genova

- ✓ The Potential Therapeutic Application of Peptides and Peptidomimetics in Cardiovascular Disease

Autore SIF Giovani: Dott. Maione Francesco, Università di Napoli

Lettera di apertura SIF Giovani Journal Club

Cari colleghi,
con il numero di Aprile inauguriamo la prima uscita della rubrica "SIF giovani Journal club". Come anticipatovi nei mesi passati questa iniziativa ha il fine unico di creare una rete tra i giovani farmacologi italiani mettendo in condivisione le pubblicazioni per le quali tutti noi ogni giorno lavoriamo. La newsletter non deve assolutamente avere l'obiettivo di mettere in mostra quanto siamo bravi, ma quello di conoscerci, mostrando le diverse competenze dei gruppi di ricerca di cui facciamo parte anche se lavoriamo a distanza e con ambiti di ricerca diversi. Spesso le collaborazioni migliori nascono da realtà multidisciplinari ed è proprio quello che vogliamo che accada.
Ribadisco l'importanza di partecipare attivamente, non solo con i vostri contributi, ma anche cercando di proporre idee per cambiare, possibilmente in meglio, questa newsletter.

Colgo l'occasione per ringraziare il Comitato Coordinatore SIF Giovani, di cui faccio parte, per aver sostenuto la realizzazione di questa iniziativa e soprattutto la Società Italiana di Farmacologia per aver spinto la nascita del gruppo SIF Giovani, che ci auguriamo nel tempo possa diventare sempre di più un'occasione di crescita culturale e professionale. Ringrazio infine tutti voi per la collaborazione e, "last but not least" la Segreteria SIF senza la quale non si potrebbe concretizzare nulla.

Attendo i vostri contributi mensili, resto a disposizione per chiarimenti e dettagli e vi auguro buon lavoro.

Cordialmente
Marco Milanese

Rivista

Sci Rep. 2017 Feb 227:43016. doi: 10.1038/srep43016. PMID: 28223692

Titolo

Human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from smokers release higher levels of IL-1-like cytokines after exposure to combustion-generated ultrafine particles

Autori

De Falco G, Terlizzi M, Sirignano M, Commodo M, D'Anna A, Aquino RP, Pinto A, Sorrentino R.

Dettagli autore SIF Giovani

MICHELA TERLIZZI, Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Salerno, Italia, Via Giovanni Paolo II 132, Fisciano, 84084, Salerno, Italia. E-mail: mterlizzi@unisa.it.

Breve descrizione dell'articolo

Le particelle ultrafini (UFP) generate da processi di combustione sono spesso associate a danni a carico della salute dell'uomo. Ciononostante, la loro attività tossicologica/pro-infiammatoria risulta ancora poco definita. A tale scopo, abbiamo trattato con UFP, a basse concentrazioni, cellule primarie umane, ottenute dal sangue di soggetti sani o fumatori (PBMCs). Il trattamento con UFP delle PBMCs di non fumatori rilasciavano maggiori quantità di IL-10, citochina immunosoppressiva. Al contrario, le PBMCs di fumatori rilasciavano IL-1α, IL-18 e IL-33.
Il rilascio di tali citochine era caspasi-1- e inflammosoma Nod-like receptor protein 3 (NLRP3)-dipendente, mentre, il rilascio di IL-1α era calpaina-dipendente. Questo effetto non era associato a morte cellulare, come indicato in letteratura, a seguito dell'attivazione dell'inflammosoma, e dato mai evidenziato prima, il rilascio di citochine IL-1-like risultava pronunciato soprattutto a basse concentrazioni (5–100 pg/ml).
I nostri studi evidenziano, a differenza di quanto riportato in letteratura, che in soggetti fumatori le PBMCs sono sensibili a UFP, anche a basse concentrazioni, che promuovono un processo infiammatorio inflammosoma-dipendente responsabile del rilascio di IL-1α, IL-18 e IL-33. Questi dati confermano che i soggetti fumatori sono più suscettibili a patologie respiratorie, ponendo l'attenzione sul complesso dell'inflammosoma attivato a seguito di esposizione ad inquinanti ambientali.

Rivista

Int Cancer Chemother Pharmacol. 2017 Mar 13. doi: 10.1007/s00280-017-3271-3. PMID: 28289867

Titolo

Association of the hOCT1/ABCB1 genotype with efficacy and tolerability of imatinib in patients affected by chronic myeloid leukemia

Autori

Galeotti L, Ceccherini F, Domingo D, Laurino M, Polillo M, Di Paolo A, Baratè C, Fava C, D'Avolio A, Cervetti G, Guerrini F, Fontanelli G, Ciabatti E, Grassi S, Arrigoni E, Danesi R, Petrini M, Cornolti F, Saglio G, Galimberti S.

Dettagli autore SIF Giovani

ARRIGONI ELENA, Clinical Pharmacology and Pharmacogenetic Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Via Roma 55, 56126. E-mail: elena.arrigoni@hotmail.com

Breve descrizione dell'articolo

Lo scopo di questo studio è stato quello di investigare, in pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (CML), la correlazione tra la farmacogenetica e la farmacodinamica di imatinib, il primo inibitore dell'attività tirosin chinasica (TKI) di BCR-Abl.

Attraverso una procedura basata su una sequenza di metodi statistici, è stata studiata la relazione tra trattamento/tollerabilità e combinazioni di variabili tempo-indipendenti, quali il genere e le co-variate genetiche sotto forma di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), considerati singolarmente o in combinazione tra loro. Inoltre, poiché è stato dimostrato che la tollerabilità al trattamento è spesso causa di interruzione della terapia, è stato studiato se il tempo della manifestazione degli effetti tossici più frequenti poteva essere correlato o meno alle caratteristiche dei pazienti in modo tempo-indipendente.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che, la combinazione di due polimorfismi, hOCT1 c.480C>G (rs683369) e ABCB1 c.3435C>T (rs1045642), sembra svolgere un ruolo fondamentale come fattore predittivo in riferimento all'efficacia e alla tossicità di imatinib. Inoltre, è stato dimostrato che la manifestazione di tossicità risultante nella formazione di edemi era associata ad una combinazione tra genere e ABCB1 c.3435C>T, mentre il tempo di manifestazione di tossicità legato all'insorgenza di crampi appariva correlato al genere.

La novità di questo studio è duplice, in quanto evidenzia sia il raggiungimento di risultati con un elevato e significativo potenziale clinico, sia la dimostrazione che l'adozione di co-variate composte può rappresentare un utile strumento al fine di investigare i diversi aspetti correlati al trattamento farmacologico con imatinib.

Rivista

Clin Sci (Lond). 2017 Mar 1;131(6):487-498. doi: 10.1042/CS20160645. PMID: 28096316.

Titolo

BAY 11-7082 inhibits the NF-κB and NLRP3 inflammasome pathways and protects against IMQ-induced psoriasis

Autori

Irrera N, Vaccaro M, Bitto A, Pallio G, Pizzino G, Lentini M, Arcoraci V, Minutoli L, Scuruchi M, Cutroneo G, Anastasi GP, Ettari R, Squadrito F, Altavilla D.

Dettagli autori SIF Giovani

IRRERA NATASHA, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, c/o AOU Policlinico G. Martino, Via C. Valeria Gazzi, 98125, Messina, Italy; Division of Translational Medicine, New York, NY, USA. E-mail: nirrera@unime.it
BITTO ALESSANDRA, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina. E-mail: abitto@unime.it
PALLIO GIOVANNI, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina. E-mail: gpallio@unime.it
PIZZINO GABRIELE, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina. E-mail: cgpizzino@unime.it

Breve descrizione dell'articolo

La psoriasi è una comune patologia dermatologica a carattere infiammatorio che colpisce circa l'1-3% della popolazione mondiale.
In questo studio è stato utilizzato un inibitore del pathway di NF-κB e dell'inflammosoma NLRP3, il BAY 11-7082, per valutare gli effetti sui processi infiammatori e apoptotici in un modello sperimentale murino di dermatite simil-psoriasica. Tale modello, universalmente accettato, prevede l'applicazione della crema "Imiquimod" (IMQ) sul dorso dei topi, i quali già al terzo giorno iniziano a presentare lesioni simil-psoriasiche. La crema IMQ (62.5 mg) è stata applicata sul dorso rasato dei topi C57BL/6J (wild-type, WT) e su topi knockout per il gene che codifica per l'inflammosoma NLRP3 ($NLRP3^{-/-}$) per 7 giorni consecutivi. Gli animali WT sono stati randomizzati per ricevere il BAY 11-7082 (20 mg/kg/i.p.) o il suo veicolo (0.9% NaCl). Gli animali WT non trattati che hanno ricevuto solo IMQ, hanno sviluppato eritema, aumento dello spessore cutaneo e acantosi dell'epidermide, oltre che un incremento significativo dell'espressione di NF-κB e di NLRP3. La somministrazione del BAY 11-7082 ha determinato una riduzione significativa dell'espressione di NF-κB, dell'inflammasoma e delle citochine proinfiammatorie e ha ridotto lo spessore cutaneo, l'acantosi e l'infiltrato infiammatorio. Gli animali $NLRP3^{-/-}$ hanno mostrato una diminuzione dello score istologico, minore acantosi e spessore cutaneo, e riduzione dell'espressione di NF-κB.
Questi dati suggeriscono che il BAY 11-7082 potrebbe rappresentare un interessante approccio terapeutico per il trattamento della dermatite simil-psoriasica grazie alla doppia inibizione di NF-κB e NLRP3.

Rivista

Sci Rep. 2017 Feb 16;7:42801. PMID: 28202906

Titolo

BAR502, a dual FXR and GPBAR1 agonist, promotes browning of white adipose tissue and reverses liver steatosis and fibrosis

Autori

Carino A, Cipriani S, Marchianò S, Biagioli M, Santorelli C, Donini A, Zampella A, Monti MC, Fiorucci S.

Dettaglio autore SIF Giovani

MICHELE BIAGIOLI, Department of Surgical and Biomedical Sciences, University of Perugia, Perugia, Italy. E-mail: michele.biagioli@live.it

Breve descrizione dell'articolo

La steatoepatite non alcolica (NASH) è una malattia epatica cronica con un'elevata prevalenza.
In questo lavoro abbiamo indagato se il composto BAR502, un ligando duale per i recettori degli acidi biliari GPBAR1 e FXR, sia in grado di invertire la steatoepatite in topi alimentati con una dieta ricca di grassi (HFD) e fruttosio. A seguito della somministrazione di tale dieta gli animali, dopo 9 settimane, hanno guadagnato circa il 30% del peso corporeo e sono risultati insulino-resistenti. A questo punto gli animali sono stati randomizzati e sottoposti o ad una dieta HFD o alla medesima dieta con l'aggiunta della somministrazione giornaliera di BAR502. Gli animali non trattati con il composto dopo 18 settimane di dieta HFD hanno mostrato una grave steatoepatite con fibrosi, un aumento del contenuto epatico di trigliceridi e colesterolo e un'aumentata espressione dei geni SREPB1c, FAS, ApoC2, PPARα, PPARγ, α-SMA, collagene α1 e MCP1. La somministrazione di BAR502 ha causato una riduzione di circa il 10% del peso corporeo, un aumento della sensibilità all'insulina e un aumento dei livelli di HDL circolanti, una riduzione della steatosi, dell'infiammazione e della fibrosi nel fegato e una concomitante riduzione dell'espressione di SREPB1c, FAS, PPARγ, CD36 e CYP7A1. BAR502 ha aumentato l'espressione di SHP e ABCG5 nel fegato e di SHP, FGF15 e GLP1 nell'intestino. Inoltre BAR502 si è dimostrato in grado di promuovere il browning del epWAT e di ridurre la fibrosi epatica indotta da CCl4.
In conclusione BAR502, un ligando duale di GPBAR1 e FXR, protegge dai danni causati al fegato dalla dieta HFD promuovendo il browning del tessuto adiposo.

Rivista

PLoS One. 2017 Jan 26;12(1):e0170825. doi: 10.1371/journal.pone.0170825. eCollection 2017. PMID:28125677

Titolo

Prophylactic versus Therapeutic Fingolimod: Restoration of Presynaptic Defects in Mice Suffering from Experimental Autoimmune Encephalomyelitis

Autori

Bonfiglio T, Olivero G, Merega E, Di Prisco S, Padolecchia C, Grilli M, Milanese M, Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, Bonanno G, Marchi M, Pittaluga A.

Dettaglio autori SIF Giovani

BONFIGLIO TOMMASO Department of Pharmacy, Pharmacology and Toxicology Section, School of Medical and Pharmaceutical Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy.
E-mail: bonfigliot@gmail.com
OLIVERO GUENDALINA Department of Pharmacy, Pharmacology and Toxicology Section, School of Medical and Pharmaceutical Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy.
E-mail: olivero@difar.unige.it
PADOLECCHIA CRISTINA Department of Pharmacy, Pharmacology and Toxicology Section, School of Medical and Pharmaceutical Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy.
E-mail: padolecchia@difar.unige.it
MILANESE MARCO Department of Pharmacy, Pharmacology and Toxicology Section, School of Medical and Pharmaceutical Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy.
E-mail: milanese@difar.unige.it

Breve descrizione dell'articolo

Fingolimod, la prima terapia orale approvata per la Sclerosi Multipla (SM), è stato recentemente proposto modulare la trasmissione del glutammato nel sistema nervoso centrale (SNC) di topi affetti da encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE) ed in pazienti con SM. Il nostro studio si propone di indagare se il trattamento orale con fingolimod recupera i difetti presinaptici che si verificano nelle diverse fasi della malattia nel sistema nervoso centrale di topi EAE. In vivo la somministrazione profilattica del fingolimod (0,3 mg/kg per 14 giorni, dal 7° giorno post immunizzazione, d.p.i.) riduce significativamente i sintomi clinici e il comportamento ansioso nei topi EAE. Alcuni marcatori di progressione dell'EAE quali l'infiammazione a livello spinale, la demielinizzazione e reattività gliale risultano migliorati dal trattamento.
L'esocitosi di Glutammato è risultata compromessa nei terminali spinali e corticali isolati da topi EAE a 21±1 d.p.i., mentre si osserva un'alterazione del rilascio di GABA solo a livello del midollo spinale. Il trattamento profilattico con fingolimod determina un recupero dei difetti presinaptici gabaergici e glutammatergici, è risultato dose-dipendente e regione specifico, poiché dosi inferiori del farmaco (0,1-0,03 mg/kg) ripristinano, anche se in misura diversa, i difetti sinaptici soltanto nei terminali corticali, e non a livello spinale.
Nei terminali ippocampali di topi EAE a 35 d.p.i, è stata registrata una riduzione ritardata dell'esocitosi di glutammato, ma non di GABA. In questo caso il trattamento di tipo terapeutico con fingolimod (0,3 mg/kg, da 21 d.p.i. per 14 giorni) ripristina il rilascio di glutammato nella corteccia e nell'ippocampo di topi EAE a 35±1 d.p.i., ma non nel midollo spinale, dove anche i difetti GABAergici rimangono invariati.
Questi risultati migliorano la conoscenza degli eventi molecolari che interessano gli effetti benefici indotti da fingolimod in malattie demielinizzanti.

Rivista

Frontiers in Pharmacology. Section: Cardiovascular and Smooth Muscle Pharmacology. 2017 Jan 6;7:526. doi: 10.3389/fphar.2016.00526. PMID: 28111551

Titolo

The Potential Therapeutic Application of Peptides and Peptidomimetics in Cardiovascular Disease

Autori

Recio C, Maione F, Iqbal AJ, Mascolo N, De Feo V.

Dettagli autore SIF Giovani

MAIONE FRANCESCO, Department of Pharmacy, School of Medicine, Via Domenico Montesano 49, 80131, Naples, Italy. Email: francesco.maione@unina.it

Breve descrizione dell'articolo

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano una delle principali cause di mortalità e morbilità nei paesi industrializzati. L'aterosclerosi, l'infiammazione, l'obesità, l'iperglicemia e/o l'ipercolesterolemia sono fattori che concorrono ad elevare l'incidenza delle CVD.

Ad oggi pochi sono i farmaci approvati e disponibili per migliorare le complicanze vascolari. In passato, lo sviluppo di peptidi come agenti terapeutici è stato sottostimato dall'industria farmaceutica a causa della loro ridotta dimensione, facile degradazione e scarsa biodisponibilità. Solo di recente sembra si sta rivalutando l'impiego di peptidi che mimano la funzione dei mediatori coinvolti in processi patologici quali il danno vascolare ed altre complicanze tipiche delle CVD.

In questa review gli autori hanno focalizzato la loro attenzione sui nuovi approcci terapeutici basati sui peptidomimetici potenzialmente utili nelle CVD esaminando nello specifico i) il contributo dell'apolipoproteina A-I e dei peptidi mimetici apoE nel trasporto del colesterolo durante l'aterosclerosi, ii) il ruolo dei soppressori del signaling citochinico e della proteina annessina-A1 come potenti inibitori dell'infiammazione, ed infine iii) il ruolo dei peptidi che mimano la funzione della proteina incretina nel meccanismo della tolleranza al glucosio-insulina. Particolare attenzione è stata poi rivolta a delineare le proprietà terapeutiche e l'impiego clinico di questi composti anche in relazione al loro profilo farmacocinetico e tossicologico.

DISCLAMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet **www.sifweb.org** informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazioni attive in materia.
IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.
SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazione delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (**webmaster@sifweb.org**), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.
Nulla su **http://www.sifweb.org**, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.
Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF Ricerca di Base" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo **sif.farmacologia@segr.it** con oggetto: CANCELLA.

5X1000 SIF
C.F. 97053420150

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.
È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311 - **sif.informazione@segr.it**; **sif.farmacologia@segr.it**.