



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

# **SIF Giovani Journal Club**

**Newsletter numero 03 – Giugno 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**

- ✓ Chemosensitizing Properties of  $\beta$ -Caryophyllene and  $\beta$ -Caryophyllene Oxide in Combination with Doxorubicin in Human Cancer Cells

*Autore SIF Giovani: Dott.ssa Di Giacomo Silvia, Sapienza Università di Roma*

- ✓ Mitochondrial energy metabolism of rat hippocampus after treatment with the antidepressants desipramine and fluoxetine

*Autore SIF Giovani: Dott.ssa Ferrari Federica, Università degli Studi di Pavia*

- ✓ Detection of ALK and KRAS mutations in circulating tumor DNA of patients with advanced ALK-positive NSCLC progressed to crizotinib

*Autori SIF Giovani: Dott.sse Rofi Eleonora, Restante Giuliana e Marzia del Re, Università di Pisa*

**Rivista:**

Anticancer Res. 2017 Mar;37(3):1191-1196. PubMed PMID:28314281.

**Titolo:**

Chemosensitizing Properties of  $\beta$ -Caryophyllene and  $\beta$ -Caryophyllene Oxide in Combination with Doxorubicin in Human Cancer Cells.

**Autori:**

Di Giacomo S, Di Sotto A, Mazzanti G, Wink M.

**Dettagli autore SIF Giovani:**

DI GIACOMO SILVIA; Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "V. Erspamer", Sapienza Università di Roma, P.le Aldo Moro 5, 00185 Roma, Italia;

E-mail: [silvia.digiacomo@uniroma1.it](mailto:silvia.digiacomo@uniroma1.it)

**Breve descrizione dell'articolo**

In questo studio è stato valutato il potenziale effetto chemiosensibilizzante di due sesquiterpeni naturali,  $\beta$ -cariofillene (CRY) e  $\beta$ -cariofillene ossido (CRYO), verso la doxorubicina, un agente antitumorale ad ampio spettro d'azione, il cui uso è limitato dall'insorgenza di effetti avversi e di fenomeni di *multidrug resistance* (MDR). Lo studio è stato condotto in cellule umane di adenocarcinoma coloretale (Caco-2) e di leucemia linfoblastica, sia *wild type* (CCRF/CEM) che resistenti alla doxorubicina (CEM/ADR5000). Sono state condotte prove di citotossicità con le sostanze singole e con la combinazione tra sesquiterpeni e doxorubicina. La capacità di CRY e CRYO di inibire i trasportatori di membrana *ATP-binding cassette*, notoriamente coinvolti nello sviluppo di MDR, è stata valutata mediante il saggio di efflusso della rodamina 123. I composti in esame, a fronte di una scarsa citotossicità, potenziavano l'effetto della doxorubicina in tutte le linee cellulari: l'effetto era di tipo sinergico nelle cellule Caco-2 e CCRF/CEM, mentre antagonistico nelle CEM/ADR5000. Inoltre, aumentavano il contenuto di rodamina 123 sia nelle Caco-2 che CEM/ADR5000, suggerendo una possibile inibizione dei trasportatori di membrana. CRYO è risultato più efficace sia di CRY che del controllo positivo verapamil.

Tali risultati evidenziano un possibile ruolo chemiosensibilizzante di CRY e CRYO e incoraggiano ulteriori studi al fine di stabilire l'utilità delle sostanze nel contrastare i fenomeni di MDR.

**Rivista:**

Neuropharmacology. 2017 Apr 18;121:30-38. PMID: 28431972

**Titolo:**

Mitochondrial energy metabolism of rat hippocampus after treatment with the antidepressants desipramine and fluoxetine.

**Autori:**

Villa RF, Ferrari F, Bagini L, Gorini A, Brunello N, Tascetta F.

**Dettagli autore SIF Giovani:**

FERRARI FEDERICA, Laboratorio di Farmacologia e Medicina Molecolare del Sistema Nervoso Centrale, Dipartimento di Biologia e Biotecnologie, Università degli Studi di Pavia, Via Ferrata 9, 27100 Pavia, Italia.

E-mail: [federica.ferrari03@ateneopv.it](mailto:federica.ferrari03@ateneopv.it)

**Breve descrizione dell'articolo**

I risultati di alcuni studi di neuroimaging *in vivo* su pazienti affetti da Sindrome Depressiva hanno suggerito che le alterazioni del metabolismo energetico cerebrale partecipino nella patogenesi di questa malattia psichiatrica. Tuttavia, questa ipotesi non è stata chiaramente dimostrata dagli studi sperimentali, che ad oggi hanno riportato risultati contrastanti. In questa ricerca è stato valutato l'effetto del trattamento di 21 giorni dell'antidepressivo tricyclic Desipramina e dell'inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina Fluoxetina sul metabolismo energetico dell'ippocampo di ratto, misurando le attività degli enzimi regolatori le vie metaboliche neuronali (Ciclo di Krebs, Catena di Trasferimento Elettronico - CTE, metabolismo del glutammato). Considerando la microeterogeneità dei mitocondri cerebrali, tali attività sono state valutate (a) sui mitocondri non-sinaptici (FM) del compartimento post-sinaptico e (b) sui mitocondri sinaptici (leggeri LM e pesanti HM) del compartimento pre-sinaptico.

Il trattamento (a) ha aumentato l'attività della citocromo ossidasi e della glutammato deidrogenasi negli FM; (b) non ha modificato la bioenergetica degli LM; (c) solo la Desipramina ha aumentato l'attività della malato deidrogenasi e diminuito quella dei Complessi della CTE negli HM.

Questi dati spiegano le azioni farmacodinamiche della Desipramina e della Fluoxetina esercitate a livello subcellulare, superando i risultati contrastanti riportati in Letteratura: differenziando i mitocondri in non-sinaptici e sinaptici è stato possibile evidenziare che i farmaci studiati hanno un diverso effetto nel compartimento pre- e post-sinaptico, ottimizzando la produzione di energia rispetto alle necessità metaboliche neuronali.

**Rivista:**

Clinical Lung Cancer. 2017 May 18. 10.1016/j.clc.2017.04.013.

**Titolo:**

Detection of ALK and KRAS mutations in circulating tumor DNA of patients with advanced ALK-positive NSCLC progressed to crizotinib.

**Autori:**

Bordi P, Tiseo M, Rofi E, Petrini I, Restante G, Danesi R, Del Re M.

**Dettagli autori SIF Giovani:**

ROFI ELEONORA - Clinical Pharmacology and Pharmacogenetic Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Via Roma 55, 56126 –

E-mail: [eleonora0106@inwind.it](mailto:eleonora0106@inwind.it);

RESTANTE GIULIANA - Clinical Pharmacology and Pharmacogenetic Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Via Roma 55, 56126 –

E-mail: [giuliana.restante@gmail.com](mailto:giuliana.restante@gmail.com);

DEL RE MARZIA - Clinical Pharmacology and Pharmacogenetic Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Via Roma 55, 56126 –

E-mail: [marzia.delre@gmail.com](mailto:marzia.delre@gmail.com)

**Breve descrizione dell'articolo**

La resistenza acquisita è purtroppo un evento inevitabile che nei pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) con traslocazione di ALK può verificarsi dopo circa 9-10 mesi dal trattamento con farmaci a target molecolare, tra cui l'inibitore tirosin chinasi crizotinib. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare l'accuratezza diagnostica dell'analisi molecolare su DNA tumorale circolante plasmatico, mediante il sistema della Digital Droplet PCR, come metodica alternativa alla re-biopsia tissutale per investigare i meccanismi responsabili della resistenza al trattamento con crizotinib. A tale scopo, sono stati arruolati 20 pazienti NSCLC e ALK positivi in progressione di malattia (PD) con crizotinib. Le analisi hanno evidenziato la presenza delle mutazioni secondarie di ALK (p.L1196M o p.G1269A o p.F1174L) in 5 pazienti, di cui 3 positivi anche per mutazioni di KRAS (codone 12); viceversa, sette pazienti sono risultati mutati esclusivamente per KRAS. Infine, 8 pazienti sono risultati wild-type per tutte le alterazioni analizzate. Inoltre, per 3 pazienti in PD, l'opportunità di monitorare dinamicamente la risposta alla terapia con inibitori di ALK di seconda generazione ha evidenziato una riduzione dei livelli delle mutazioni secondarie rilevabili nel plasma, configurando una regressione clinica della malattia. In conclusione, lo studio ha dimostrato la possibilità di valutare le mutazioni di ALK e di KRAS associate a resistenza acquisita a crizotinib nel plasma, offrendo una metodica non invasiva alternativa alla re-biopsia e contemporaneamente consentendo di monitorare la risposta al trattamento e seguire il decorso della malattia.

## DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://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 internazionali 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 redazioni 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](mailto: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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.



## 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](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).