



## Newsletter numero 33 – 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

- Blocking microglial pannexin-1 channels alleviates morphine withdrawal in rodents (*Nature Medicine 2017*)
- Role of vascular normalization in benefit from metronomic chemotherapy (*Proc Natl Acad Sci USA 2017*)
- Angiotensin II causes apoptosis of adult hippocampal neural stem cells and memory impairment through the action on AMPK-PGC1-alpha signaling in heart failure (*Stem cells translational medicine 2017*)
- Sildenafil treatment in a nonsevere hypertensive murine model lowers blood pressure without reducing fetal growth (*Am J Obstet Gynecol 2016*)
- Identification of serum protein biomarkers for utrophin based DMD therapy (*Scientific report 2017*)
- Age-dependent shift in macrophage polarisation causes inflammation-mediated degeneration of enteric nervous system (*Gut 2017*)
- NLRP3 Inflammasome Deficiency Protects Against Microbial Sepsis via Increased Lipoxin B4 Synthesis (*Am J Respir Crit Care Med 2017*)
- Autophagy and Microglia: Novel Partners in Neurodegeneration and Aging (*International Journal of Molecular Sciences 2017*)

**SIF Ricerca di Base - Newsletter mensile della Società Italiana di Farmacologia (SIF)**

Registrazione del Tribunale di Milano n°352 del 31 Ottobre 2014 - ISSN 2465-1079

<http://edicola.sifweb.org/edicola/ricercadibase>

Direttore Responsabile: Prof.ssa Monica di Luca (Università di Milano)

Coordinatore: Prof. Fabrizio Gardoni (Università di Milano)

Web Editor: Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Hanno contribuito a questo numero:

Dott. Luca Antonioli (Università di Pisa), Dott.ssa Arianna Bellucci (Università di Brescia), Prof. Guido Bocci (Università di Pisa),  
Dott. Vincenzo Brancaleone (Università della Basilicata), Prof.ssa Roberta d'Emmanuele di Villa Bianca (Università di Napoli  
Federico II), Dott. Fabio Arturo Iannotti (CNR, Pozzuoli), Dott.ssa Irene Paterniti (Università di Messina),  
Dott.ssa Barbara Rinaldi (Università della Campania Luigi Vanvitelli)

**A cura della Dott.ssa**

Arianna Bellucci

(Università degli Studi di Brescia, Divisione di Farmacologia, Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale)

**Titolo articolo**

Blocking microglial pannexin-1 channels alleviates morphine withdrawal in rodents

**Autori**

Burma NM, Bonin RP, Leduc-Pessah H, Baimel C, Cairncross ZF, Mousseau M, Shankara JV, Stemkowski PL, Baimoukhametova D, Bains JS, Antle MC, Zamponi GW, Cahill CM, Borgland SL, De Koninck Y & Trang T

**Nome rivista**

Nature Medicine

**Anno**

2017

**Volume**

23

**Pubmed ID/DOI**

PMID: 28134928/ DOI: 10.1038/nm.4281

**Link**

<http://www.nature.com/nm/journal/v23/n3/pdf/nm.4281.pdf>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

In questo studio Burma e collaboratori identificano il canale Pannexina 1 come nuovo target terapeutico per la terapia della crisi da astinenza da oppiacei. Gli autori dimostrano che l'astinenza da morfina induce facilitazione a lungo termine nei neuroni della lamina I e II nelle corna dorsali del midollo spinale che mediano i principali effetti analgesici degli oppiacei. L'ablazione genetica dei canali Pannexina 1 nelle cellule microgliali abolisce invece la facilitazione a lungo termine e migliora la crisi da astinenza da oppiacei. Inoltre, i dati riportati nell'articolo indicano che l'attivazione di Pannexina 1 determina il rilascio di ATP dalle cellule microgliali durante l'astinenza e che l'apirasi, determinando una diminuzione di ATP endogeno a livello spinale, riduce analogamente la sindrome da astinenza da oppiacei. Prevenendo invece la diminuzione di ATP inducono effetti opposti. Infine, il trattamento con un peptide che blocca Pannexina 1, o con i suoi inibitori meflochina e probenecid, sopprime il rilascio di ATP e riduce la severità della crisi da astinenza.

**Opinione**

Questo lavoro dimostra che nel topo il blocco di Pannexina 1 nelle cellule microgliali allevia la severità della crisi da astinenza da oppiacei senza influenzare gli effetti analgesici degli oppiacei. Se questo verrà confermato nell'uomo, l'identificazione di questi nuovi meccanismi molecolari associati all'astinenza da oppiacei potrebbe aprire nuove prospettive terapeutiche per la cura di questa sindrome in soggetti che hanno effettuato terapie antidolorifiche coniche. In particolare, l'effetto migliorativo ottenuto mediante la somministrazione di probenecid e meflochina supporta la necessità di studi clinici volti alla valutazione dell'efficacia terapeutica di questi farmaci per la cura della crisi da astinenza da oppiacei.

**A cura del Prof.**

Guido Bocci

(Università di Pisa; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale)

**Titolo articolo**

Role of vascular normalization in benefit from metronomic chemotherapy.

**Autori:** Mpekris F, Baish JW, Stylianopoulos T, Jain RK**Nome rivista:** Proc Natl Acad Sci USA**Anno - Volume**

2017 - 114

**Pubmed ID/DOI:** 28174262 / doi: 10.1073/pnas.1700340114**Link**<http://www.pnas.org/content/114/8/1994.long>**Valutazione dell'articolo:** consigliato**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

La chemioterapia metronomica - definita come la somministrazione frequente di chemioterapici a basse dosi - ha dimostrato di essere più efficace del trattamento alla massima dose tollerata in alcuni studi preclinici, ed è attualmente in fase di sperimentazione in ambito clinico. Sebbene siano stati proposti molteplici meccanismi di azione per la sua efficacia, non è attualmente noto come questi processi siano correlati tra loro e quali siano dominanti rispetto agli altri per un dato tipo di tumore o di farmaco. A questo scopo, gli autori hanno sviluppato un modello matematico che incorpora i vari meccanismi proposti e, soprattutto, il miglioramento della funzione dei vasi tumorali (normalizzazione) come fattore determinante per i benefici terapeutici. Nell'analisi proposta, gli autori hanno usato differenti schemi di dosaggio e hanno incorporato nel modello matematico le possibili interazioni tra le cellule tumorali, le cellule staminali tumorali, le cellule del sistema immunitario, e la vascolarizzazione del tumore. I ricercatori hanno così dimostrato che la chemioterapia metronomica induce la normalizzazione funzionale dei vasi sanguigni tumorali, con il conseguente miglioramento della perfusione tumorale. L'incremento della perfusione allevia l'ipossia e riprogramma il microambiente tumorale immunosoppressivo verso l'immunostimolazione, potenziando la distribuzione dei chemioterapici e, conseguentemente, i risultati terapeutici. Infatti, nel modello matematico proposto, l'aumentata funzionalità dei vasi determina un migliorato apporto di ossigeno e farmaci, con un aumentato numero di cellule effettrici del sistema immunitario, e con una diminuzione del numero di linfociti T regolatori. Tutto questo si traduce a sua volta nell'eliminazione di un numero maggiore di cellule tumorali, tra cui le cellule staminali tumorali.

**Opinione**

La chemioterapia metronomica è stata proposta come possibile alternativa alla chemioterapia standard somministrata alle dosi massime tollerate. Anche se questa strategia terapeutica a basse dosi ha mostrato risultati promettenti sia a livello preclinico che clinico in alcune patologie tumorali, i meccanismi di azione alla base di questi effetti, e la loro reciproca interazione, non sono ancora pienamente compresi e descritti. In questo studio, utilizzando modelli matematici complessi, gli autori ci mostrano che la chemioterapia metronomica potrebbe essere molto importante nel migliorare la normalizzazione funzionale dei vasi sanguigni tumorali e, quindi, la perfusione tumorale. Una volta aumentata la perfusione, incrementa anche la distribuzione dei chemioterapici nei tessuti dei tumori solidi. Questi effetti possono anche determinare una migliore risposta immunitaria, contribuendo ad una maggiore eliminazione delle cellule tumorali, comprese le cellule staminali tumorali, solitamente più resistenti ai farmaci citotossici. Il modello matematico proposto dagli autori consente quindi di valutare l'importanza relativa dei vari meccanismi implicati nel successo della chemioterapia metronomica, e potrebbe suggerire nuovi schemi di trattamento per l'uso ottimale di questo tipo di terapia.

**A cura della Dott.ssa**

Barbara Rinaldi

(Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli")

**Titolo articolo**

Angiotensin II causes apoptosis of adult hippocampal neural stem cells and memory impairment through the action on AMPK-PGC1-alpha signaling in heart failure

**Autori**

Kim MS, Lee GH, Kim YM, Lee BW, Nam HY, Sim UC, Choo SJ, Yu SW, Kim JJ, Kwon YK, Kim SW

**Nome rivista**

Stem cells translational medicine

**Anno**

2017

**Volume**

28

**Pubmed ID/DOI**

10.1002/sctm.16-0382

**Link**

<http://stemcellstm.alphamedpress.org/lookup/pmid?view=long&pmid=28244243>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Gli autori dello studio si propongono di identificare uno dei possibili meccanismi alla base del deficit di memoria che spesso insorge in pazienti affetti da scompenso cardiaco. Precedenti studi di MRI hanno dimostrato in tali pazienti un'atrofia a livello dell'ippocampo con perdita neuronale e ridotta neurogenesi. E' noto, inoltre, che l'Angiotensina II è coinvolta nei disturbi della memoria associati a diverse patologie cardiovascolari. Partendo da tali presupposti, gli autori hanno investigato gli effetti dell'Ag II sulla proliferazione e l'apoptosi di cellule staminali dell'ippocampo (HCNs) e un miglioramento della memoria di animali con HF trattati con un antagonista AT1, il losartan. I risultati dello studio per la prima volta hanno evidenziato l'espressione di recettori AT1 e AT2 per l'Angiotensina II sulle HCNs e che l'Angiotensina II riduce la proliferazione e stimola l'apoptosi delle suddette cellule mediante un aumento dei ROS e un'attivazione del pathway AMPK-PGC1-alpha. Tali effetti sono revertiti da un pretrattamento con losartan e con N-acetilcisteina.

Per valutare, poi, il ruolo del losartan nel recupero della memoria, ratti con HF sono stati trattati con l'antagonista AT1 mostrando un miglioramento del deficit che coinvolgeva le HCNs.

**Opinione**

Lo studio descrive in maniera chiara gli effetti dell'Angiotensina II sulle cellule staminali neuronali ippocampali dimostrando il pathway molecolare alla base degli effetti dell'Angiotensina II sulla proliferazione e sull'apoptosi. I risultati in vivo, pur sottolineando l'efficacia del trattamento con losartan sul deficit di memoria, necessitano di ulteriori approfondimenti per meglio chiarire il coinvolgimento dell'Angiotensina II locale o sistemica e quali sono le cellule direttamente coinvolte in tali effetti.

**A cura della Prof.ssa**

Roberta d'Emmanuele di Villa Bianca  
(Università di Napoli, Federico II; Dipartimento di Farmacia)

**Titolo articolo**

Sildenafil treatment in a nonsevere hypertensive murine model lowers blood pressure without reducing fetal growth

**Autori**

Roberts RP, Refuerzo JS, Ferrari F, Ontiveros AE, Tamayo EH, Sibai BM, Blackwell SC, Longo M

**Nome rivista**

Am J Obstet Gynecol

**Anno**

2016

**Volume**

215

**Pubmed ID/DOI**

PMID: 27177526

DOI: 10.1016/j.ajog.2016.05.002

**Link**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27177526>

**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

L'ipertensione non severa è clinicamente definita con valori di pressione sistolica tra 140-170 mmHg e diastolica tra 90-110 mmHg. Ad oggi essa rappresenta un importante fattore di rischio durante la gravidanza e la terapia risulta ancora controversa. Infatti i farmaci antipertensivi oggi utilizzati se da un lato riducono la pressione arteriosa materna dall'altro aumentano il rischio di riduzione della crescita fetale. Pertanto risulta necessaria un'alternativa terapeutica. In tale studio mediante un modello murino di non severa ipertensione, utilizzando topi eNOS<sup>+/-</sup>, è stata valutata l'efficacia del trattamento con sildenafil, noto inibitore delle fosfodiesterasi-5. Il sildenafil riduceva l'incremento di pressione sistolica e aumentava la crescita fetale nei topi eNOS<sup>-/-</sup> rispetto ai topi di controllo. Inoltre il trattamento con sildenafil revertiva l'incremento di contrazione osservato nelle carotidi di topo con ipertensione non severa ed era in grado di potenziare la risposta all'acetilcolina.

**Opinione**

Sulla base di tali risultati, la terapia con il sildenafil potrebbe rappresentare una valida alternativa terapeutica nell'ipertensione non severa in gravidanza con effetti benefici sulla madre evitando la riduzione della crescita fetale.

**A cura del Dott.**

Fabio Arturo Iannotti

(Istituto di Chimica Biomolecolare (ICB), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Pozzuoli)

**Titolo articolo**

Identification of serum protein biomarkers for utrophin based DMD therapy

**Autori**

Guiraud S, Edwards B, Squire SE, Babbs A, Shah N, Berg A, Chen H, Davies KE.

**Nome rivista**

Scientific report

**Anno**

2017

**Volume**

7

**Pubmed ID/DOI**

10.1038/srep43697

**Link**<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28252048>**Valutazione dell'articolo**

Lettura consigliata

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Nonostante i considerevoli sforzi compiuti nel corso degli ultimi decenni, la Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) rappresenta ancora oggi una complessa sfida dal punto di vista sia diagnostico che terapeutico. A ciò si aggiunge la difficoltà di identificare dei marcatori biologici che possano risultare utili nella fase di monitoraggio clinico, soprattutto in seguito a terapie sperimentali. Alla luce di tali considerazioni, l'obiettivo dello studio qui proposto è stato quello di ricercare nuovi potenziali marcatori proteici attraverso un approccio di analisi proteomica su larga scala in cui sono state analizzate circa 1300 proteine nel plasma di topi *wild type*, distrofici (*mdx*) e Fiona (topi over-esprimenti utrofina). I risultati ottenuti indicano che tra i topi sani e distrofici almeno ottantatré dei marcatori analizzati risultano essere significativamente alterati. Trentaquattro sono, invece, i marcatori che rientrano ai livelli di controllo comparando i tre gruppi di topi (wt, mdx e Fiona). Le variazioni di alcuni dei marcatori così identificati per la prima volta tra cui GTR, TNNT2, ANP32B, THBS4 e SIRT2 sono state ulteriormente confermate per mezzo dei saggi ELISA.

**Opinione**

Studi come questo selezionato, basati su strategie innovative che puntano all'identificazione di molecole biologiche come nuovi potenziali marcatori biologici che possano risultare utili nella fase non solo di diagnosi, ma anche di monitoraggio terapeutico assumeranno un'importanza sempre più rilevante in futuro. Per patologie, difatti, come la Distrofia Muscolare di Duchenne per le quali ad oggi non sono disponibili trattamenti farmacologici efficaci e risolutivi, resta l'assoluta necessità di poter opportunamente valutare l'efficacia di terapie sperimentali sia a breve che a lungo termine.

**A cura del Dott.**

Luca Antonioli  
(Università di Pisa; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale)

**Titolo articolo**

Age-dependent shift in macrophage polarisation causes inflammation-mediated degeneration of enteric nervous system

**Autori**

Becker L, Nguyen L, Gill J, Kulkarni S, Pasricha PJ, Habtezion A

**Nome rivista**

Gut

**Anno**

2017

**Volume**

[Epub ahead of print]

**Pubmed ID/DOI**

10.1136/gutjnl-2016-312940

**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Nel presente articolo Becker et al. hanno investigato i possibili meccanismi alla base delle alterazioni morfofunzionali a livello del sistema nervoso enterico (SNE) associate all'invecchiamento. In particolare, nel presente studio è stato valutato se l'invecchiamento determinava alterazioni fenotipiche a carico dei macrofagi intestinali e se tale evento potesse contribuire alla degenerazione del SNE correlata all'età.

Nell'animale da esperimento è stato osservato che la condizione di invecchiamento provocava una ripolarizzazione dei macrofagi da un fenotipo antinfiammatorio 'M2' ad uno pro-infiammatorio definito 'M1'. Tale evento si correlava con un marcato aumento di citochine e di cellule immunitarie a livello del comparto neuromuscolare. Questa ripolarizzazione macrofagica in senso pro-infiammatorio si associa ad un aumento dell'apoptosi dei neuroni enterici con conseguente ritardo del transito intestinale. Una riduzione età-dipendente dell'espressione del fattore di trascrizione FoxO3 a livello dei macrofagi, un gene implicato nella longevità, sembra contribuire alla polarizzazione pro-infiammatoria di queste cellule e quindi al depauperamento del SNE. In linea con questa evidenza, topi *knock-out* per FoxO3 mostrano segni evidenti di invecchiamento precoce a livello del SNE.

**Opinione**

Dalla lettura di questo articolo emerge che un declino dell'espressione di FoxO3 a livello dei macrofagi si correla con la perdita delle loro proprietà anti-infiammatorie e con l'instaurarsi di uno stato infiammatorio cronico di basso grado (definito *inflammaging*). Tale alterazioni immunitarie si riverberano negativamente a livello del SNE con un declino della funzione neuromuscolare enterica.

**A cura del Dott.**

Vincenzo Brancaleone  
(Università della Basilicata; Dipartimento di Scienze)

**Titolo articolo**

NLRP3 Inflammasome Deficiency Protects Against Microbial Sepsis via Increased Lipoxin B4 Synthesis

**Autori**

Lee S, Nakahira K, Dalli J, Siempos II, Norris PC, Colas RA, Moon J-S, Shinohara M, Hisata S, Howrylak J-A, Suh G-Y, Ryter SW, Serhan CN and Choi AMK

**Nome rivista**

Am J Respir Crit Care Med

**Anno**

2017

**Volume**

[Epub ahead of print]

**DOI**

10.1164/rccm.201604-0892OC

**Link**

<http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201604-0892OC>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

La sepsi costituisce una grave condizione che mette a rischio la vita dei soggetti affetti da tale condizione ed è associata ad un'alterata risposta alle infezioni. Tale risposta induce una condizione infiammatoria molto importante che è spesso causa di lesioni gravi a carico di diversi organi e tessuti. In questo studio, gli autori hanno posto la loro attenzione sul ruolo dell'inflammasoma NLRP3 nella sepsi polimicrobica.

In particolare, la sepsi è stata indotta in topi, che non esprimevano NLRP3, attraverso legatura del cieco su cui è stata fatta una puntura per indurre l'infezione.

Il primo interessante risultato ha mostrato come l'assenza genetica di NLRP3 abbia determinato una riduzione della risposta infiammatoria ed una conseguente riduzione della mortalità dei topi. In particolare, questi animali hanno mostrato una riduzione dei mediatori lipidici ad azione pro-infiammatoria mentre, al contempo, è stato riscontrato un aumento del rilascio di lipossina B4 (LXB4), mediatore della risoluzione.

In conclusione, i dati di questo studio mostrano che l'assenza di NLRP3 determina un effetto positivo sulla sopravvivenza dei topi affetti da sepsi e questo aspetto coinvolge un aumento dei mediatori della risoluzione dell'infiammazione come LXB4.

**Opinione**

E' noto che la risposta infiammatoria associata all'infezione batterica è un processo fondamentale per la sopravvivenza degli individui. Ad ogni modo, la risposta deve essere adatta e controllata. Infatti se da un lato, la risposta infiammatoria è mirata alla riduzione della carica batterica, dall'altro essa può sfociare nella generazione di danni gravi se i processi sfuggono al controllo fisiologico. Questo studio ha mostrato come NLRP3, un complesso fondamentale nella risposta infiammatoria associata alla sepsi, abbia un ruolo delicato nella regolazione dell'entità della risposta. Per cui, molecole in grado di modulare la sua attività potrebbero avere una valenza nella terapia della sepsi, che resta ad ogni modo una condizione di difficile trattamento.



**A cura della Dott.ssa**

Irene Paterniti

(Università di Messina; Dipartimento di Scienze Biologiche, Chimiche, Farmaceutiche ed Ambientali)

**Titolo articolo**

Autophagy and Microglia: Novel Partners in Neurodegeneration and Aging

**Autori**

Plaza-Zabala A, Sierra-Torre V and Sierra A

**Nome rivista**

International Journal of Molecular Sciences

**Anno**

2017

**Volume**

18

**Pubmed ID/DOI**

10.3390/ijms18030598

**Link**

**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

La review pone l'attenzione su un nuovo ruolo dell'autofagia e della microglia nelle malattie neurodegenerative e nell'invecchiamento. L'autofagia è un processo fisiologico di auto-degradazione presente in tutte le cellule e tessuti di mammiferi, compreso il sistema nervoso centrale, ed è un processo specializzato nel dirigere materiale intracellulare danneggiato verso i lisosomi che sono i principali organelli cellulari che degradano e riciclano tutti i tipi di macromolecole. D'altra parte, condizioni patologiche o di stress come danni funzionali possono indurre l'attivazione dell'autofagia come una risposta adattativa per ripristinare l'omeostasi cellulare. Recenti studi hanno messo in luce come l'autofagia sta emergendo come uno degli orchestratori fondamentali per un invecchiamento sano.

In tale review si evidenzia il ruolo chiave dell'autofagia nell'attivare la riparazione endogena nell'invecchiamento e nelle malattie degenerative.

**Opinione**

La presente review descrive come un corretto funzionamento ed attivazione della risposta autofagica sia essenziale per il sistema nervoso centrale e per promuovere la sopravvivenza neuronale. Questo aspetto è chiaramente dimostrato nella review in cui si osserva come ci sia una diretta connessione tra la disregolazione del processo autofagico e il progredire delle malattie neurodegenerative.

La presente review riassume quindi i lavori presenti in letteratura che analizzano il ruolo chiave dell'autofagia e della microglia nella regolazione della risposta infiammatoria e della fagocitosi associata alle patologie neurodegenerative e all'invecchiamento.

## 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).