



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

# **SIF Giovani Journal Club**

**Newsletter numero 02 – Maggio 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**

- ✓ Acid-sensing ion channel 1a is required for mGlu receptor dependent long-term depression in the hippocampus

*Autore SIF Giovani: Dott.ssa Mango Dalida, Fondazione Rita Levi-Montalcini, Roma*

- ✓ Pharmacological inhibition of MAGL attenuates experimental colon carcinogenesis.

*Autore SIF Giovani: Dott.ssa Pagano Ester, Università di Napoli*

- ✓ Self-renewal and phenotypic conversion are the main physiological responses of macrophages to the endogenous estrogen surge.

*Autore SIF Giovani: Dott.ssa Pepe Giovanna, Università di Milano*

**Rivista**

Pharmacol Res. 2017 Jan 27;119:12-19. doi: 10.1016/j.phrs.2017.01.028; PMID: 28137639

**Titolo**

Acid-sensing ion channel 1a is required for mGlu receptor dependent long-term depression in the hippocampus

**Autori**

Mango D, Braksator E, Battaglia G, Marcelli S, Mercuri NB, Feligioni M, Nicoletti F, Bashir ZI, Nisticò R.

**Dettagli autore SIF giovani**

MANGO DALILA, European Brain Research Institute, Fondazione Rita Levi-Montalcini, Roma, Italia.

E-mail: [d.mango@ebri.it](mailto:d.mango@ebri.it)

**Breve descrizione dell'articolo**

I canali ASIC appartengono alla famiglia dei canali epiteliali permeabili al sodio largamente distribuiti in tutto il sistema nervoso. In particolare i canali contenenti la subunità ASIC1a sono altamente permeabili al calcio e questa caratteristica li rende importanti per una serie di processi fisiologici quali la plasticità sinaptica, l'apprendimento e la memoria. Per meglio capire il ruolo svolto da questi canali nella plasticità sinaptica dell'ippocampo abbiamo studiato la depressione a lungo termine (LTD) mediata dai recettori metabotropici del glutammato (mGlu). Abbiamo osservato che gli ASIC1a mediano una componente di tale forma di plasticità negli animali adulti (P30-40), infatti, bloccando selettivamente gli ASIC1a con Psalmotossina-1 (PcTx1) l'entità di LTD indotta mediante agonista dei recettori mGlu, DHPG, risulta essere minore se paragonata alle fettine controllo. Questo effetto non è stato riscontrato in fettine di animali giovani (P13-18). Il blocco dei canali ASIC1a non induce blocco della via di trasduzione di idrolisi dei fosfolipidi indotta da DHPG suggerendo un possibile effetto su un'altra via di trasduzione del segnale. Tuttavia abbiamo osservato che il PcTx1 è in grado di prevenire l'aumento della fosforilazione di GluA1 sul sito della Ser845 indotto dall'attivazione dei recettori mGlu.

Questo lavoro suggerisce una nuova funzione dei canali ASIC1a nella regolazione della plasticità sinaptica ippocampale mediata dai recetti mGlu.

**Rivista**

Pharmacological Research 2017 Feb 11; 119:227-236. doi: 10.1016/j.phrs.2017.02.002.–PMID: 28193521

**Titolo**

Pharmacological inhibition of MAGL attenuates experimental colon carcinogenesis.

**Autori**

Pagano E, Borrelli F, Orlando P, Romano B, Monti M, Morbidelli L, Aviello G, Imperatore R, Capasso R, Piscitelli F, Buono L, Di Marzo V, Izzo AA

**Dettagli autore SIF Giovani**

PAGANO ESTER: Department of Pharmacy, School of Medicine, Via Domenico Montesano 49, 80131, Naples, Italy.

Email: [ester.pagano@unina.it](mailto:ester.pagano@unina.it); [ep514@cam.ac.uk](mailto:ep514@cam.ac.uk)

**Breve descrizione dell'articolo**

Il cancro coloretale è la terza causa di morte per neoplasia nei paesi industrializzati. L'endocannabinoide 2-arachidonoilglicerolo (2-AG) ha un'azione antiproliferativa in diverse linee cellulari tumorali, incluse cellule di CRC. La monoacilglicerolo lipasi (MAGL), una serina idrolasi che converte i monoacilgliceroli in glicerolo ed acidi grassi, è overespressa in alcuni tumori e gioca un ruolo predominante nell'idrolisi del 2-AG. Nel presente studio abbiamo valutato il ruolo della MAGL in modelli sperimentali di CRC. A tale scopo abbiamo testato l'URB602, inibitore selettivo dell'enzima, sulla formazione di tumori xenograft e sulla progressione tumorale indotta da azossimetano (AOM). Nei tessuti tumorali sono stati valutati i livelli di espressione di MAGL, dei principali modulatori dell'angiogenesi (FGF e VEGF), così come la presenza di vasi neo-formati mediante positività al CD31. Il processo angiogenico è stato inoltre investigato *in vitro* utilizzando cellule endoteliali di vena ombelicale umana (HUVEC). La MAGL e l'endocannabinoide 2-AG erano abbondantemente presenti nei tessuti tumorali. L'URB602 riduceva la progressione tumorale, l'espressione di VEGF e FGF e la formazione di nuovi vasi nel modello xenograft. *In vitro* l'URB602 esercitava un'effetto antiangiogenico nelle HUVEC, riducendo significativamente la proliferazione e la migrazione cellulare indotta da FGF. Infine, l'URB602 riduceva la formazione di lesioni preneoplasiche, polipi e tumori indotti da AOM. In conclusione, la MAGL, probabilmente attraverso la modulazione del processo angiogenico, gioca un ruolo cruciale nella carcinogenesi del colon. Tali risultati suggeriscono che la modulazione farmacologica della MAGL potrebbe rappresentare un approccio innovativo nel trattamento del CRC.

**Rivista**

Sci Rep. 2017 Mar 20;7:44270. doi: 10.1038/srep44270 PMID: 28317921

**Titolo**

Self-renewal and phenotypic conversion are the main physiological responses of macrophages to the endogenous estrogen surge.

**Autori**

Pepe G, Braga D, Renzi TA, Villa A, Bolego C, D'Avila F, Barlassina C, Maggi A, Locati M, Vegeto E

**Dettagli autore SIF Giovani**

PEPE GIOVANNA: Center of Excellence on Neurodegenerative Diseases and Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Italy.

E-mail: [giovanna.pepe@unimi.it](mailto:giovanna.pepe@unimi.it)

**Breve descrizione dell'articolo**

I macrofagi svolgono importanti funzioni nelle risposte immunitarie e nell'omeostasi tissutale. L'uomo mostra forti differenze sessuali nella risposta immunitaria, suggerendo che gli ormoni sessuali svolgono un ruolo chiave nel modulare questo processo. Studi precedenti hanno dimostrato che il 17 $\beta$ -estradiolo (E2) è in grado di modulare la reattività dei macrofagi durante l'infiammazione, tuttavia non sono ancora del tutto chiari i dettagli molecolari attraverso cui gli estrogeni esercitano la loro attività anti-infiammatoria. Per avere una maggior comprensione dell'attività fisiologica dell'estrogeno sui macrofagi, abbiamo effettuato un'analisi di trascrittoma dei macrofagi peritoneali isolati da topi femmina in seguito sia a diversi livelli endogeni di estrogeni sia a trattamento farmacologico con E2. L'analisi bioinformatica dei nostri dati mostra che E2 modula importanti processi biologici coinvolti nella fisiologia dei macrofagi; tra questi, i più significativi sono la proliferazione e l'induzione di un fenotipo anti-infiammatorio. Abbiamo quindi confermato questi dati dimostrando che l'indice di proliferazione e il numero dei macrofagi residenti aumentano in seguito ad un incremento dei livelli di estrogeno e che il trattamento con E2 induce nei macrofagi un processo di attivazione dinamico, evolvendo verso un fenotipo pro-risolutivo attraverso la sintesi di IL10. Inoltre questa azione dell'ormone è mantenuta in vivo in un modello sperimentale di infiammazione peritoneale.

Questi risultati approfondiscono la nostra conoscenza sulle interazioni del sistema endocrino-immunitario e hanno importanti implicazioni nello sviluppo di nuove strategie terapeutiche per patologie infiammatorie.

**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).