



Newsletter numero 35 – 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

- Hallmarks of Alzheimer's Disease in Stem-Cell-Derived Human Neurons Transplanted into Mouse Brain (*Neuron* 2017)
- Molecular isoforms of high-mobility group box 1 are mechanistic biomarkers for epilepsy (*Journal Clinical Investigation* 2017)
- Neuropathic Pain Phenotype Does Not Involve the NLRP3 Inflammasome and Its End Product Interleukin-1beta in the Mice Spared Nerve Injury Model (*PLOS One* 2015)
- Mechanisms of Ubiquitin-Nucleosome Recognition and Regulation of 53BP1 Chromatin Recruitment by RNF168/169 and RAD18 (*Molecular Cell* 2017)
- Endothelium-dependent contractions of isolated arteries to thymoquinone require biased activity of soluble guanylyl cyclase with subsequent cyclic IMP production (*The Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics* 2016)
- Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice (*Nature Medicine* 2017)
- Microglia amplify inflammatory activation of astrocytes in manganese neurotoxicity (*Journal of Neuroinflammation* 2017)
- Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia (*Nature* 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:

Prof.ssa Mariarosaria Bucci (Università di Napoli "Federico II"), Dott.ssa Ambra Grolla (Università degli Studi del Piemonte Orientale), Dott. Fabio Arturo Iannotti (CNR Pozzuoli, NA), Dott. Livio Luongo (Seconda Università di Napoli), Dott.ssa Elena Marcello (Università di Milano), Dott. Marco Milanese (Università di Genova), Dott.ssa Alice Ossoli (Università di Milano), Dott.ssa Giulia Sita (Università di Bologna),

A cura della Dott.ssa

Elena Marcello

(Università degli Studi di Milano - La Statale; Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari)

Titolo articolo

Hallmarks of Alzheimer's Disease in Stem-Cell-Derived Human Neurons Transplanted into Mouse Brain.

Autori

Espuny-Camacho I, Arranz AM, Fiers M, Snellinx A, Ando K, Munck S, Bonnefont J, Lambot L, Corthout N, Omodho L, Vanden Eynden E, Radaelli E, Tesseur I, Wray S, Ebneith A, Hardy J, Leroy K, Brion JP, Vanderhaeghen P, De Strooper B.

Nome rivista

Neuron

Anno

2017

Volume

93

Pubmed ID/DOI

doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.001.

Link

[http://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(17\)30058-2?returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627317300582%3Fshowall%3Dtrue](http://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(17)30058-2?returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627317300582%3Fshowall%3Dtrue)

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Lo scopo dello studio di Espuny-Camacho e collaboratori è di creare un nuovo modello di malattia di Alzheimer (AD). Gli autori hanno trapiantato precursori neuronali derivati da cellule staminali totipotenti umane in un topo transgenico modello di AD. È stata condotta una caratterizzazione dei neuroni umani quattro mesi dopo il trapianto e sono stati osservati segni di neurodegenerazione, come strutture distrofiche, accumulo di proteine presinaptiche e perdita di marker dendritici e postsinaptici. Sei mesi dopo il trapianto gli autori hanno rilevato una significativa morte dei neuroni umani per necrosi, che non era mai stata osservata nei modelli murini, in assenza di visibili grovigli neurofibrillari. Sei mesi post-trapianto, i neuroni umani esprimono la forma 4R di Tau, che è stata associata allo sviluppo di grovigli neurofibrillari, e otto mesi dopo il trapianto sono state osservate le forme di Tau iperfosforilate e con alterazioni conformazionali. Il trapianto di cellule iPSCs di un paziente con mutazione di Tau affetto da demenza frontotemporale rivela che queste cellule presentano una maggior predisposizione alla neurodegenerazione. L'analisi del trascrittoma delle cellule neuronali umane ha permesso di identificare classi di geni e RNA non-codificanti alterati nelle cellule trapiantate nei topi transgenici modello di AD.

Opinione

L'assenza di un modello animale di AD in grado di ricapitolare le caratteristiche della malattia è uno dei limiti per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Questo studio dimostra come le cellule umane abbiano un background genetico diverso a quelle murine, che porta a una risposta differente in presenza di amiloide. Questa chimera topo/uomo rappresenta un nuovo modello in vivo per lo studio dei meccanismi di AD, importante per comprendere se e come amiloide possa influenzare Tau e il processo di neurodegenerazione.

A cura del Dott.

Fabio Arturo Iannotti

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

Titolo articolo

Molecular isoforms of high-mobility group box 1 are mechanistic biomarkers for epilepsy

Autori

Walker LE, Frigerio F, Ravizza T, Ricci E, Tse K, Jenkins RE, Sills GJ, Jorgensen A, Porcu L, Thippeswamy T, Alapirtti T, Peltola J, Brodie MJ, Park BK, Marson AG, Antoine DJ, Vezzani A, Pirmohamed M.

Nome rivista

Journal Clinical Investigation

Anno

2017

Volume

[Epub ahead of print]

Pubmed ID/DOI

10.1172/JCI92001

Link<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28504645>**Valutazione dell'articolo**

Lettura consigliata

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Ad oggi si stima che circa il 30% dei pazienti affetti da epilessia non riceve un trattamento adeguato a causa della assenza di risposta ai farmaci antiepilettici comunemente utilizzati nella pratica clinica. A tal proposito, ci sono numerose evidenze scientifiche che dimostrano come la neuro-infiammazione abbia un ruolo importante in questi eventi. Durante le lesioni epilettogeniche, in particolare, l'asse *high-mobility group box 1 (HMGB1)/TLR4* sembra essere tra i principali meccanismi molecolari che determinano la neuroinfiammazione e neurotossicità come si è evinto nei modelli animali roditori. Nello studio selezionato, mediante l'impiego sia di modelli animali che di campioni ematici di pazienti, questi ultimi ben caratterizzati dal punto di vista clinico, gli autori sono riusciti a dimostrare che esistono reali differenze di espressione e funzione delle diverse isoforme HMGB1 nel cervello e nel sangue degli animali affetti da epilessia associate a neuroinfiammazione e farmaco resistenza. L' isoforma patologica HMGB1 disolfuro, ad esempio, si è riscontrata aumentare progressivamente nel sangue dei roditori sia prima dell'insorgenza di dell'epilessia, che durante lo sviluppo della patologia stessa. Un'espressione precoce dell' isoforma HMGB1 disolfuro acetilata è stata in particolare riscontrata nei pazienti con epilessia cronica e farmaco-resistente. Non ultimo, il trattamento degli animali con antinfiammatori, durante l'epilettogenesi, ha impedito sia la progressione della malattia che l'aumento ematico delle isoforme HMGB1.

Opinione

L'epilessie farmaco resistenti rappresentano ancora oggi una delle sfide più importanti dal punto di vista clinico. Studi come questo selezionato, basati sull'identificazione di nuovi meccanismi molecolari che possano rappresentare utili *targets* per la messa a punto di nuovi farmaci mirati, assumeranno un'importanza sempre più rilevante in futuro. In conclusione, in questo studio si dimostra come le isoforme HMGB1 siano utili biomarcatori per monitorare l'insorgenza dell'epilessia, nonché una possibile via alternativa per contrastare la farmaco resistenza.

A cura del Dott.

Livio Luongo

(Seconda Università degli Studi di Napoli, Dipartimento di Medicina Sperimentale)

Titolo articolo

Neuropathic Pain Phenotype Does Not Involve the NLRP3 Inflammasome and Its End Product Interleukin-1beta in the Mice Spared Nerve Injury Model

Autori

Curto-Reyes V, Kirschmann G, Pertin M, Drexler SK, Decosterd I, Suter MR

Nome rivista

PLOS One

Anno

2015

Volume

28

Pubmed ID/DOI

doi: 10.1371/journal.pone.0133707.

Link

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218747>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Il lavoro è di notevole interesse perché esclude l'intervento del complesso NLRP3 inflammasoma, responsabile della produzione di IL-1beta, in un modello sperimentale di dolore neuropatico da legatura e parziale recisione del nervo sciatico *spared nerve injury* (SNI). Gli Autori dimostrano che, sebbene IL-1beta sia di fondamentale importanza nello sviluppo di allodinia meccanica e nei fenomeni di plasticità sinaptica che avvengono a livello spinale e sovraspinale, la sorgente principale, in questa tipologia di dolore neuropatico, non è il complesso NLRP3. Tale complesso è tuttavia coinvolto in diversi processi neuroimmunoinfiammatori alla base di patologie cronico/degenerative incluse quelle associate a dolore cronico come la fibromialgia. Lo studio pone le basi per identificare dei meccanismi di regolazione fine alla base delle diverse forme di dolore neuropatico che dovranno, di conseguenza, essere trattate diversamente e opportunamente con farmaci attivi su diversi sistemi neurotrasmettitoriali.

Opinione

La comprensione dei complessi eventi molecolari e cellulari alla base del dolore neuropatico è di fondamentale importanza per l'identificazione di nuovi bersagli farmacologici al fine di incrementare lo scarso armamentario terapeutico per il trattamento delle diverse forme di dolore neuropatico. Inoltre, la comprensione dei cambiamenti funzionali e biomolecolari delle diverse aree coinvolte nei processi di cronicizzazione del dolore è fondamentale al fine di interpretare meglio questa ormai conclamata patologia neuropsichiatrica.

A cura della Dott.ssa

Ambra Grolla

(Università degli Studi del Piemonte Orientale, UPO; Dipartimento di Scienze del Farmaco, Novara)

Titolo articolo

Mechanisms of Ubiquitin-Nucleosome Recognition and Regulation of 53BP1 Chromatin Recruitment by RNF168/169 and RAD18

Autori

Hu Q, Botuyan MV, Cui G, Zhao D, Mer G

Nome rivista

Molecular Cell

Anno

2017

Volume

66

Pubmed ID/DOI

doi.org/10.1016/j.molcel.2017.04.009

Link<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276517302393>**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Gli Autori chiariscono per la prima volta il funzionamento alla base dei meccanismi di regolazione del riparo al DNA, dando una visione senza precedenti di come una proteina "lettrice" dell'ubiquitina riconosca il suo substrato ubiquitinato. 53BP1 è una proteina coinvolta nella riparazione della rottura a doppia elica del DNA (*DNA double-strand break, DSB*), promuovendo la riparazione non omologa (*non-homologous end joining, NHEJ*) e antagonizzando la ricombinazione omologa (*homologous recombination, HR*). Lo sbilanciamento tra NHEJ e HR promuove l'instabilità genetica e quindi il cancro. E' noto che il fattore RNF169 faccia terminare il reclutamento di 53BP1, deviando quindi la riparazione verso HR. Hu *et al.* dimostrano che le ubiquitin-ligasi RNF168, RNF169 e RAD18 legano specificamente il nucleosoma a livello della lisina 13/15 ubiquitinata dell'istone H2A. In particolare, lo studio rivela la struttura 3D di RNF169 legato al nucleosoma ubiquitinato e come RNF169 selezioni una precisa orientazione dell'ubiquitina sull'istone per intervenire e spiazzare 53BP1.

Opinione

Questo lavoro è estremamente interessante dal punto di vista della comprensione dell'esatto meccanismo molecolare alla base della *machinery* della riparazione al DNA. Non è di facile comprensione, soprattutto per i non esperti del campo. Lo studio rivela come 53BP1 sia reclutato sulla cromatina, venendo attivato da RNF168 e bloccato da RNF169 e RAD18. Inoltre, gli Autori propongono che l'inibizione di 53BP1 potrebbe, in linea di principio, essere sfruttata per riattivare questo percorso alternativo di ricombinazione omologa (HR) per il riparo al DNA nei casi in cui sia difettoso, come in alcune forme di cancro al seno e ovarico.

Uno studio di questo tipo potrebbe migliorare molto la conoscenza dei meccanismi del riparo del danno al DNA, aumentando le possibilità di poter intervenire nel caso questi risultino difettosi, come accade nella patologia del cancro.

A cura della Prof.ssa

Mariarosaria Bucci
(Università di Napoli "Federico II"; Dipartimento di Farmacia)

Titolo articolo

Endothelium-dependent contractions of isolated arteries to thymoquinone require biased activity of soluble guanylyl cyclase with subsequent cyclic IMP production

Autori

Detremmerie CM, Chen Z, Li Z, Alkharfy KM, Leung SWS, Xu A, Gao Y, Vanhoutte PM

Nome rivista

The Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics

Anno

2016

Volume

358

Pubmed ID/DOI

10.1124/jpet.116.234153

Link

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Detremmerie+CM+Chen+Z>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Il timochinone, composto bioattivo isolato da *Nigella Sativa*, è noto per le sue proprietà antiossidanti e vasodilatatorie. Tuttavia questo studio mostra che, a concentrazioni più basse rispetto a quelle che inducono vasodilatazione (inferiori a 10 µM), il timochinone ha azione vasocostrittrice. In anelli di aorta di ratto pre-contratti con fenilefrina, il timochinone (1µM-100µM) induce un incremento di tensione concentrazione-dipendente. L'effetto contratturante osservato è endotelio-dipendente e necessita dell'attivazione della via di trasduzione nitrossido sintasi endoteliale/guanilato ciclastasi solubile/monossido d'azoto (eNOS/sGC/NO). Tale fenomeno ha suggerito agli Autori il coinvolgimento del nucleotide ciclico cIMP, il quale, prodotto dalla sGC in particolari condizioni come l'ipossia, ha azione vasocostrittrice mediata dall'attivazione della via della Rho-chinasi. Lo studio quindi, si articola in una serie di esperimenti volti a confermare l'ipotesi che l'azione vasoattiva del timochinone è bifasica e concentrazione-dipendente: a basse concentrazioni coinvolge la biosintesi di cIMP, con conseguente aumento della vasocostrizione, a concentrazioni più alte induce il suo classico effetto vasodilatante.

Opinione

L'idea che un mediatore endogeno con attività vasocostrittrice (cIMP) richieda necessariamente il coinvolgimento dell'NO suscita senz'altro interesse. L'NO è noto per la sua potente azione vasodilatante, tuttavia in questo contesto, partecipa ad un meccanismo molecolare diverso che comporta la produzione di cIMP piuttosto che di cGMP. E' noto che la sGC produce diversi nucleotidi ciclici oltre al cGMP, tra cui il cIMP. Tuttavia, sono ancora poco note le condizioni molecolari per le quali la sGC produce più cIMP. Pertanto questo studio costituisce un nuovo tassello nella comprensione del controllo fine del tono vascolare.

A cura della Dott.ssa

Alice Ossoli

(Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari)

Titolo articolo

Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice

Autori

Beckerman P, Bi-Karchin J, Park AS, Qiu C, Dummer PD, Soomro I, Boustany-Kari CM, Pullen SS, Miner JH, Hu CA, Rohacs T, Inoue K, Ishibe S, Saleem MA, Palmer MB, Cuervo AM, Kopp JB, Susztak K.

Nome rivista

Nature Medicine

Anno

2017

Volume

23

Pubmed ID/DOI

PMID: 28218918 DOI: 10.1038/nm.4287

Link

<https://www.nature.com/nm/journal/v23/n4/full/nm.4287.html>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Scopo del presente lavoro è stato quello di valutare se le varianti G1 e G2 del gene che codifica per APOL1 espresse a livello del rene fossero non solo associate, ma causa diretta dello sviluppo di malattia renale. Recenti studi hanno individuato che in soggetti con le varianti G1 e G2, il rischio di sviluppare malattia renale cronica e insufficienza renale è di 3-5 volte superiore rispetto a soggetti con la variante G0.

Gli autori hanno creato topi che esprimono in modo inducibile e podocita-specifico una delle tre varianti di APOL1 osservate nell'uomo. Gli animali che esprimono le varianti G1 o G2 hanno sviluppato glomerulosclerosi e alterazioni ultrastrutturali a livello dei podociti. Inoltre, la severità della malattia renale in questi animali è risultata essere dipendente dai livelli di espressione genica di APOL1 nel tessuto renale; gli autori hanno confermato il dato anche nell'uomo, in cui livelli più elevati di trascritto sono risultati essere associati ad un GFR ridotto. Infine, nel presente lavoro è stato studiato il meccanismo molecolare alla base della malattia renale indotta dalle varianti di APOL1 evidenziando una colocalizzazione a livello degli endosomi podocitari, una ridotta autofagia e un aumento di apoptosi mediata dallo stato infiammatorio.

Opinione

L'associazione tra le varianti geniche di APOL1 e la malattia renale è stata scoperta già sette anni fa, ma il ruolo di queste varianti nello sviluppo della malattia renale è ad oggi sconosciuto e poco studiato. Il topo non esprime APOL1 e un modello animale in grado di riprodurre la malattia renale associata alle varianti geniche di APOL1 non era fino ad oggi disponibile. In questo studio, gli autori hanno generato un modello animale di malattia e dimostrato che le varianti G1 e G2 di APOL1 non sono solo associate, ma direttamente coinvolte nello sviluppo della malattia renale. APOL1 potrebbe quindi rappresentare un nuovo bersaglio terapeutico nei soggetti con le varianti G1 e G2 per prevenire e curare la malattia renale.

A cura della Dott.ssa

Giulia Sita

(Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie)

Titolo articolo

Microglia amplify inflammatory activation of astrocytes in manganese neurotoxicity

Autori

Kirkley KS, Popichak KA, Afzali MF, Legare ME, Tjalkens RB.

Nome rivista

Journal of Neuroinflammation

Anno

2017

Pubmed ID/DOI

PUBMED ID 28476157 doi: 10.1186/s12974-017-0871-0.

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Lo studio è stato rivolto al ruolo ricoperto dalla microglia nella neurotossicità da manganese (Mn). Il manganese è una condizione patologica causata dalla cronica esposizione ad elevati livelli di Mn e caratterizzata dalla presenza di deficit motori dovuti alla lenta degenerazione dei neuroni appartenenti ai gangli della base. Ad oggi, gli eventi patogenetici che portano alla morte neuronale sono ancora poco chiari. Diversi studi hanno dimostrato che, in seguito al trattamento con Mn, la progressiva morte neuronale è dovuta al coinvolgimento della risposta neuroinfiammatoria.

Dato il ruolo chiave della microglia a livello di immunità cerebrale, il presente lavoro ha voluto indagarne il ruolo, in particolare come attivatore della risposta astrocitaria in seguito al danno indotto dal trattamento con basse concentrazioni di Mn. A questo scopo gli autori hanno impiegato culture primarie di microglia e astrociti di topi knockin per cis-NF- κ B^{EGFP} successivamente purificate con colonnine di separazione. I risultati ottenuti mostrano la capacità del Mn di indurre la differenziazione della microglia nel suo fenotipo pro-infiammatorio (M2). Inoltre il presente lavoro evidenzia come il ruolo della microglia sia fondamentale nell'attivazione della risposta astrocitaria in seguito al danno indotto dal trattamento a basse dosi di Mn. Infatti sia in presenza di terreno condizionato dalla microglia, sia con astrociti e microglia in co-coltura è stato possibile osservare una piena risposta infiammatoria che viene a mancare negli astrociti trattati singolarmente alle dosi utilizzate dagli autori. Infine il lavoro sottolinea il coinvolgimento di NF- κ B, ed in particolare di TNF, come principale regolatore della risposta pro-infiammatoria coinvolta nel crosstalk tra microglia e astrociti.

Opinione

Il presente lavoro fornisce interessanti spunti per lo studio della risposta neuroinfiammatoria in seguito a danno indotto da Mn. Tale approccio risulta interessante anche per le altre condizioni neurodegenerative croniche in cui la componente infiammatoria gioca un ruolo preponderante, come la malattia di Alzheimer o la malattia di Parkinson.

In conclusione, il presente lavoro si inserisce efficacemente nel panorama scientifico dello studio della neuroinfiammazione come meccanismo chiave delle condizioni neurodegenerative croniche che coinvolgono il sistema nervoso centrale.

A cura del Dott.

Marco Milanese
(Università degli Studi di Genova; Dipartimento di Farmacia)

Titolo articolo

Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia

Autori

Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, Bennett ML, Münch AE, Chung WS, Peterson TC, Wilton DK, Frouin A, Napier BA, Panicker N, Kumar M, Buckwalter MS, Rowitch DH, Dawson VL, Dawson TM, Stevens B, Barres BA.

Nome rivista: Nature

Anno - Volume

2017 - 541

Pubmed ID/DOI: PMID:28099414 DOI:10.1038/nature21029

Link: <https://www.nature.com/nature/journal/v541/n7638/full/nature21029.html>

Valutazione dell'articolo: Eccezionale

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

La reattività delle cellule astrocitarie è generalmente indotta da lesioni o stati patologici del sistema nervoso centrale, tuttavia la completa conoscenza del loro ruolo nelle diverse condizioni non è stata ancora del tutto svelata. Il lavoro presentato dimostra come il fenotipo di astrociti reattivi, definito precedentemente di tipo A1, venga indotto dalla classica attivazione neuroinfiammatoria delle cellule della microglia. Nello specifico, viene dimostrato che la microglia attivata è in grado di indurre le cellule astrocitarie verso un fenotipo reattivo A1, attraverso la secrezione di specifiche citochine o fattori solubili quali IL-1 α , TNF ed il fattore C1q. Inoltre è stato dimostrato che questi specifici fattori secreti sono necessari e sufficienti ad indurre la conversione degli astrociti ad uno stato reattivo A1 neurotossico. Gli astrociti reattivi di tipo A1 perdono la capacità di promuovere sopravvivenza neuronale, crescita e sinaptogenesi così come perdono le loro proprietà di fagocitosi. In parallelo è stato dimostrato come gli astrociti A1 acquisiscano la capacità di indurre morte dei neuroni e degli oligodendrociti circostanti; come "proof of concept" il blocco della loro attivazione verso il fenotipo A1 impedisce all'astrocita di indurre a morte le cellule neuronali che hanno subito un danno assonale *in-vivo*. Infine, viene dimostrata l'abbondante presenza dello specifico fenotipo di astrociti A1 in varie patologie umane a carattere neurodegenerativo tra cui l'Alzheimer, l'Huntington, il Parkinson, la sclerosi laterale amiotrofica e la sclerosi multipla, suggerendo come la capacità di bloccare questo shift nel fenotipo cellulare possa diventare una potenziale strategia terapeutica verso numerose patologie.

Opinione

L'articolo in oggetto è stato definito di categoria eccellente in quanto esemplifica, in un unico lavoro, la rigosità sperimentale unita al forte impatto scientifico che potenzialmente hanno i dati presentati. Il lavoro pubblicato dal gruppo del Prof. Ben Barres rappresenta il seguito ad un precedente ed altrettanto brillante articolo del 2012 (Zamanian et al., 2012 J Neurosci. 32(18):6391-410) dove veniva descritto il profilo d'espressione genica di due distinte popolazioni di astrociti reattivi definendo, per la prima volta, i fenotipi astrocitari A1 ed A2. Nel presente articolo vengono applicate elegantemente diverse tecniche sperimentali *in-vitro* ed *in-vivo* per identificare e dimostrare come fattori prodotti e rilasciati dalla microglia, in particolari condizioni, siano il principale meccanismo d'induzione degli astrociti verso un fenotipo reattivo neurotossico A1. L'insieme degli importanti risultati riportati contribuiranno a comprendere più a fondo i meccanismi di morte dei neuroni e degli oligodendrociti evocata dalle cellule astrocitarie, con particolare riferimento alle patologie neurodegenerative, offrendo un'opportunità per lo sviluppo di nuovi target e trattamenti efficaci.

DISCLAIMER – 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 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), 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.

**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.