



## Newsletter numero 39 – Novembre 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

- Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic mild stress model (*International journal of neuropsychopharmacology* 2017)
- Simultaneous two-photon imaging of intracellular chloride concentration and pH in mouse pyramidal neurons *in vivo* (*Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2017)
- Vagal innervation is required for the formation of tertiary lymphoid tissue in colitis (*Eur J Immunol* 2016)
- Increased Vascular Permeability in the Bone Marrow Microenvironment Contributes to Disease Progression and Drug Response in Acute Myeloid Leukemia (*Cancer Cell* 2017)
- Androgen-mediated sex bias impairs efficiency of leukotriene biosynthesis inhibitors in males (*Journal of Clinical Investigation* 2017)
- Alamandine reverses hyperhomocysteinemia-induced vascular dysfunction via PKA dependent mechanisms (*Cardiovasc Ther.* 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://www.sifweb.org/edicola\\_virtuale](http://www.sifweb.org/edicola_virtuale)

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), Dott.ssa Francesca Calabrese (Università di Milano),

Prof.ssa Roberta d'Emmanuele di Villa Bianca (Università di Napoli Federico II)

**A cura della Dott.ssa**

Francesca Calabrese

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

**Titolo articolo**

Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic mild stress model

**Autori**

Duric V, Banasr M, Franklin T, Lepack A, Adham N, Kiss B, Gyeryan I, Duman RS

**Nome rivista**

International journal of neuropsychopharmacology

**Anno**

2017

**Volume**

20

**Pubmed ID/DOI**

doi: 10.1093/ijnp/pyx038

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

La ricerca di farmaci, con nuovo meccanismo d'azione, efficaci nella cura di patologie psichiatriche quali depressione e schizofrenia è sempre molto attiva. In particolare, esistono una serie di necessità irrisolte nella cura di entrambe le patologie che richiedono di essere soddisfatte perché si possa avere finalmente un miglior esito nella cura di questi disturbi così altamente debilitanti.

La cariprazina è un antipsicotico di nuova generazione che si inserisce proprio in questo ambito di ricerca e nasce dalla necessità di una maggiore efficacia nel trattamento dei sintomi positivi e negativi nel paziente schizofrenico, ma anche come farmaco aggiuntivo alla terapia classica nel soggetto depresso.

Il meccanismo d'azione della cariprazina è molto complesso e le principali caratteristiche che la differenziano dagli altri antipsicotici sono: agonismo parziale sul recettore della serotonina 5-HT1A, ma soprattutto agonismo parziale sui recettori dopaminergici D2/D3 con preferenza per i D3.

In questo studio viene valutato l'effetto antidepressivo del trattamento cronico con cariprazina in un modello di esposizione a stress cronico durante la vita adulta e viene dimostrato che questo farmaco ha un'efficacia antidepressiva paragonabile a quella ottenuta trattando gli animali con il farmaco di riferimento imipramina. Inoltre, gli autori dimostrano l'importanza del recettore D3 nel mediare questo effetto, mostrando che la cariprazina non efficace nel migliorare l'anedonia in topi con delezione del gene codificante per il recettore D3

**Opinione**

Questo lavoro supporta l'ipotesi che l'attività sul recettore della dopamina D3 possa essere importante per il miglioramento di sintomi negativi e cognitivi nella schizofrenia e/o di poter aumentare l'efficacia di farmaci antidepressivi. Questa scoperta è molto interessante in quanto potrebbe migliorare la risposta al trattamento (attualmente non molto soddisfacente) delle patologie psichiatriche.

**A cura della Dott.ssa**

Arianna Bellucci

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

**Titolo articolo**Simultaneous two-photon imaging of intracellular chloride concentration and pH in mouse pyramidal neurons *in vivo***Autori**

Sulis Sato S, Artoni P, Landi S, Cozzolino O, Parra R, Pracucci E, Trovato F, Szczurkowska J, Luin S, Arosio D, Beltram F, Cancedda L, Kaila K, Ratto GM

**Nome rivista**

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

**Anno**

2017

**Volume**

Sept 26

**Pubmed ID/DOI**

PMID: 28973889 / DOI: 10.1073/pnas.1702861114

**Link**<http://www.pnas.org/content/114/41/E8770.long>**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

In questo lavoro Sulis Sato e coautori hanno effettuato uno studio molto complesso per eseguire analisi raziomeriche *in vivo* delle concentrazioni di Cl<sup>-</sup> e del pH nel cervello di topo mediante microscopia a due fotoni. Lo studio è basato sull'utilizzo di un sensore fluorescente geneticamente codificato che include un elemento sensibile alle concentrazioni di Cl<sup>-</sup> ed al pH. In particolare, al fine di effettuare misurazioni parallele *in vivo* del pH e delle concentrazioni di Cl<sup>-</sup> nei singoli neuroni della corteccia cerebrale, gli autori hanno disegnato un metodo che permette di rielaborare i dati di *imaging* raziomericco eliminando la fonte della loro distorsione correlata alle proprietà ottiche del cervello. I dati ottenuti confermano *in vivo* l'esistenza della diminuzione della concentrazione di Cl<sup>-</sup> intracellulare correlata allo sviluppo dei neuroni piramidali della corteccia.

**Opinione**

Questo studio pionieristico dimostra come l'utilizzo delle tecniche di optogenetica accoppiate allo sviluppo di metodi sempre più raffinati di *imaging* *in vivo* possa consentire di apportare avanzamenti notevoli nell'ambito delle nostre conoscenze sul funzionamento del cervello. Come proposto dagli stessi autori, i risultati di questo lavoro consentiranno di aprire nuove prospettive per lo studio del ruolo del pH e delle concentrazioni di Cl<sup>-</sup> intraneuronali nei processi di comunicazione e plasticità neuronale così come per lo studio delle basi biologiche delle malattie neurologiche e psichiatriche.

**A cura del Dott.**

Luca Antonioli

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

**Titolo articolo**

Vagal innervation is required for the formation of tertiary lymphoid tissue in colitis

**Autori**

Olivier BJ, Cailotto C, van der Vliet J, Knippenberg M, Greuter MJ, Hilbers FW, Konijn T, Te Velde AA, Nolte MA, Boeckxstaens GE, de Jonge WJ, Mebius RE.

**Nome rivista**

Eur J Immunol

**Anno**

2016

**Volume**

46(10):2467-2480

**Pubmed ID/DOI**

10.1002/eji.201646370

**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Nel presente articolo Olivier et al. hanno dimostrato la formazione di organi linfoidi terziari (OLT) a seguito di induzione di colite sperimentale da sodio destran solfato in topi C57BL /6. Questi annessi anomali a carattere linfoide si sviluppavano a seguito di un rilascio abnorme di chemochine e molecole di adesione. In particolare, gli autori hanno dimostrato un ruolo chiave per CXCL13 e VCAM-1, prodotte massivamente dalle cellule stromali intestinali. Per contro, non è stata osservata alcuna partecipazione di linfotossine in questo processo di formazione di OLT. E' stato inoltre osservato che la formazione di questi annessi ectopici linfoidi era prevenuta dall'ablazione chirurgica del nervo vago, attraverso un'inibizione dell'espressione di CXCL13.

**Opinione**

Dalla lettura di questo articolo emerge un ruolo critico dell'innervazione vagale, attraverso la formazione di OLT, nella fisiopatologia della colite sperimentale. Sebbene ulteriori studi siano necessari per comprendere meglio il ruolo degli OLT in presenza di colite, il presente studio fornisce dati interessanti circa il coinvolgimento dell'asse immuno-neuronale enterico nell'insorgenza delle alterazioni immunitarie alla base del processo flogistico intestinale.

**A cura del Prof.**

Guido Bocci

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

**Titolo articolo**

Increased Vascular Permeability in the Bone Marrow Microenvironment Contributes to Disease Progression and Drug Response in Acute Myeloid Leukemia

**Autori**

Passaro D, Di Tullio A, Abarrategi A, Rouault-Pierre K, Foster K, Ariza-McNaughton L, Montaner B, Chakravarty P, Bhaw L, Diana G, Lassailly F, Gribben J, Bonnet D.

**Nome rivista**

Cancer Cell

**Anno**

2017

**Volume**

32

**Pubmed ID/DOI**

PMID: 28870739 / doi: 10.1016/j.ccr.2017.08.001

**Link**[http://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(17\)30306-9](http://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(17)30306-9)**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

I comportamenti biologici e clinici delle malattie ematologiche possono essere influenzate da un attivo *crosstalk* tra le cellule tumorali e il microambiente alterato del midollo osseo. Nel presente studio, è fornito un quadro dettagliato della vascolarizzazione del midollo osseo nella leucemia mieloide acuta usando la microscopia intravittale a due fotoni. Gli autori hanno trovato diverse anomalie dell'architettura vascolare e della funzione vascolare in xenotriplanti derivati dal paziente (PDX), come l'aumentata permeabilità vascolare e l'incremento dell'ipossia. L'analisi transcriptomica nelle cellule endoteliali ha identificato l'ossido nitrico (NO) come principale mediatore di questo fenotipo nei PDX e nelle biopsie derivate dai pazienti. L'inibizione della produzione di NO ha ridotto la permeabilità vascolare, ha mantenuto la normale funzionalità delle cellule staminali hematopoietiche ed ha migliorato la risposta al trattamento chemioterapico nei PDX.

**Opinione**

La leucemia mieloide acuta (AML) rappresenta la più comune leucemia acuta che colpisce gli adulti. Recenti risultati suggeriscono che le cellule di AML hanno la capacità di alterare il loro microambiente, che rappresenta una fonte di potenziali bersagli terapeutici. Una caratterizzazione approfondita della vascolarizzazione del midollo osseo in pazienti con AML rivela una grave anomalia funzionale. Le barriere vascolari responsabili del passaggio dell'ossigeno, delle sostanze nutritive e della distribuzione dei farmaci sono gravemente danneggiate e caratterizzate da una maggiore permeabilità, dall'alterazione della perfusione e dal rilascio di normali cellule staminali emopoietiche alla periferia. A livello molecolare si alterano le cellule endoteliali, con conseguente maggiore produzione di ossido nitrico. Nei modelli preclinici mostrati dagli autori, la combinazione di inibitori della sintesi dell'ossido nitrico e di chemioterapia riesce a ristabilire la normale vascolarizzazione e ritardare l'evoluzione della leucemia, suggerendo una nuova strada per futuri studi clinici.

**A cura del Dott.**

Vincenzo Brancaleone

(Università della Basilicata; Dipartimento di Scienze)

**Titolo articolo**

Androgen-mediated sex bias impairs efficiency of leukotriene biosynthesis inhibitors in males

**Autori**

Pace S, Pergola C, Dehm F, Rossi A, Gerstmeier J, Troisi F, Pein H, Schaible AM, Weinigel C, Rummler S, Northoff H, Laufer S, Maier TJ, Rådmark O, Samuelsson B, Koeberle A, Sautebin L and Werz O.

**Nome rivista**

Journal of Clinical Investigation

**Anno**

2017

**Volume**

127

**DOI**

10.1172/JCI92885

**Link**<https://www.jci.org/articles/view/92885>**Valutazione dell'articolo**

Eccezionale

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

I leucotrieni proinfiammatori (LTs) sono prodotti dalla 5-lipossigenasi (5-LO) supportati dalla proteina attivante la 5-LO (FLAP). In questo studio è stato dimostrato come esista una chiara influenza del fattore "sesso" sull'efficienza degli inibitori della biosintesi di LT (LTIn) che si utilizzano nella clinica. In primo luogo è stato dimostrato che gli androgeni sono responsabili delle differenze di attività dei LTIn, interferendo con l'assemblaggio del complesso 5-LO/FLAP. In particolare, MK886, inibitore di FLAP, ha bloccato la sintesi dei LT a concentrazioni minori nei topi femmine rispetto a quanto osservato nei maschi, indice di maggior efficacia nelle femmine. Inoltre, in seguito a shock da PAF, si è riscontrato un incremento della sopravvivenza associata alla somministrazione di MK886 esclusivamente nei topi di sesso femminile e tale effetto veniva abolito dalla somministrazione di testosterone. Altra indicazione interessante è quella che deriva dagli esperimenti sui leucociti (umani e murini), dove gli inibitori di FLAP e i nuovi inibitori della 5-LO (licofelone e sulindac solfuro) hanno mostrato una potenza più elevata nelle femmine. Infine, questi dati sono confermati dal fatto che l'aggiunta ai leucociti delle femmine di 5 $\alpha$ -diidrotestosterone aboliva la differenza di azione dei farmaci rispetto al sesso.

**Opinione**

Gli inibitori della biosintesi dei leucotrieni sono attualmente allo studio per diverse patologie che colpiscono il sistema respiratorio e quello cardiocircolatorio. I dati mostrati in questo lavoro indicano chiaramente una differenza di attività farmacologica in base al sesso e ciò è strettamente dipendente dall'azione che gli ormoni sessuali operano sui diversi sistemi dell'organismo, nonché sui processi infiammatori. A quanto traspare da questo studio, le femmine potrebbero beneficiare di una terapia anti-LT in misura maggiore rispetto ai maschi e questo aspetto è un ulteriore tassello che si aggiunge a quella che ormai è chiaramente una "farmacologia di genere".

**A cura del Prof.ssa**

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

**Titolo articolo**

Alamandine reverses hyperhomocysteinemia-induced vascular dysfunction via PKA dependent mechanisms.

**Autori**

Qaradakhi T, Matsoukas MT, Hayes A, Rybalka E, Caprnada M, Rimarova K, Sepsi M, Büsselberg D, Kruzliak P, Matsoukas J, Apostolopoulos V, Zulli A.

**Nome rivista**

Cardiovasc Ther.

**Anno**

2017

**Volume**

[Epub ahead of print]

**Pubmed ID/DOI**

PMID: 28901725

DOI: 10.1111/1755-5922.12306.

**Link**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28901725>

**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

L'iperomocistinemia (HHcy) rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare. Essa è associata a eventi trombotici e a disfunzione endoteliale. A tale riguardo è stato dimostrato che l'HHcy interferisce con il sistema renina angiotensina (RAS) attraverso l'attivazione dei recettori per l'angiotensina II alterando la normale funzionalità vascolare favorendo quindi l'instaurarsi dell'ipertensione e lo sviluppo di disordini cardiovascolari. In tale scenario si colloca l'alamandina un peptide derivante dal RAS che, come l'angiotensina 1-7, causa vasodilatazione. In particolare l'alamandina sembrerebbe interagire con i recettori *Mas related G coupled protein receptor D* (MrgD). Inoltre è riportato che l'alamandina causa un potenziamento del rilassamento da acetilcolina attraverso l'attivazione dell'eNOS. Pertanto, in tale studio è stata valutata l'attività dell'alamandina in aorte di coniglio incubate con elevati livelli di omocisteina al fine di mimare una condizione di HHcy e quindi danno vascolare. Gli anelli di aorta Hccy mostravano un ridotto rilassamento in risposta all'acetilcolina e il pretrattamento con alamandina revertiva in maniera significativa questo effetto. Inoltre, il trattamento con un inibitore della PKA inibiva l'effetto mediato da alamandina. L'analisi immunoistochimica rivelava un aumento di espressione dei recettori MrgD nei vasi resi Hccy rispetto al controllo e in parallelo studi computazionali fortemente suggerivano l'interazione dell'alamandina con tali recettori. Si ipotizza quindi che l'alamandina interagisce con i recettori MrgD presenti al livello endoteliale attivando la eNOS attraverso la PKA.

**Opinione**

Sulla base di tali risultati, l'alamandina potrebbe migliorare il danno vascolare indotto da HHcy probabilmente attraverso il signaling di PkA e i recettori MrgD rappresentando un nuovo possibile approccio farmacologico.

**DISCLAMER – 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 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](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).