



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Giovani Journal Club

Newsletter numero 04 – Luglio 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

- ✓ The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: Focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide

Autori SIF Giovani: Dott.sse Crucitta Stefania e Del Re Marzia, Università di Pisa

- ✓ Depletion in LpA-I:A-II particles enhances HDL-mediated endothelial protection in familial LCAT deficiency

Autori SIF Giovani: Dott.sse Ossoli Alice e Pavanello Chiara, Università degli Studi di Milano

- ✓ Protection by the EPH-EPHRIN System Against Mesenteric Ischemia-Reperfusion Injury

Autori SIF Giovani: Dott. Grandi Andrea e Dott.ssa Zini Irene, Università di Parma

- ✓ Memory-enhancing effects of GEBR-32a, a new PDE4D inhibitor holding promise for the treatment of Alzheimer's disease

Autori SIF Giovani: Dott.ssa Rebosio Claudia, Università di Genova

- ✓ The Bile Acid Receptor GPBAR1 Regulates the M1/M2 Phenotype of Intestinal Macrophages and Activation of GPBAR1 Rescues Mice from Murine Colitis

Autori SIF Giovani: Dott. Biagioli Michele, Università di Perugia

Rivista:

Cancer Treat Rev. 2017 Apr;55:71-82. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.03.001

Titolo:

The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: Focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide.

Autori:

Del Re M, Fogli S, Derosa L, Massari F, De Souza P, Crucitta S, Bracarda S, Santini D, Danesi R.

Dettagli autore SIF Giovani:

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

E-mail: stefania.crucitta@gmail.com

E-mail: marzia.delre@gmail.com

Breve descrizione dell'articolo

I pazienti affetti da patologie neoplastiche sono maggiormente esposti ad interazioni farmacologiche (DDI), ed il rischio di reazioni avverse è aumentato a causa della stretta finestra terapeutica dei farmaci antitumorali. Nei pazienti con tumore alla prostata tali interazioni possono verificarsi durante il trattamento con abiraterone acetato e enzalutamide, i quali interagiscono con enzimi epatici, citocromi-P450 (CYP) coinvolti nel metabolismo di circa il 30% di tutti i farmaci. In particolare, l'abiraterone può aumentare i livelli plasmatici di substrati del CYP2D6, tra cui amitriptilina, ossicodone e risperidone. L'enzalutamide invece è metabolizzata dal CYP2C8, ed i suoi livelli plasmatici possono aumentare se co-somministrato insieme a forti inibitori del CYP2C8 come gemfibrozil o pioglitazone. Inoltre, l'enzalutamide può diminuire i livelli plasmatici di substrati dei CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19, tra cui disopiramide, quetiapina, chinidina e warfarin. Pertanto, è necessario adottare cautela quando si somministrano trattamenti di combinazione che possono esporre il paziente al rischio di DDI. L'utilizzo di database informatici ha rilevato un rischio notevole di DDI nei pazienti che assumono abiraterone o enzalutamide, ma sono necessari studi con popolazioni di pazienti più ampie per stabilire meglio la loro rilevanza clinica. Infatti, la valutazione della rilevanza clinica delle DDI è il risultato di uno studio composto da molti fattori, quali l'indice terapeutico, l'ampiezza del range terapeutico e la presenza di comorbidità, che richiedono una specifica competenza nella farmacologia clinica.

Rivista:

J Lipid Res. 2017 May;58(5):994-1001. PMID: 28351888

Titolo:

Depletion in LpA-I:A-II particles enhances HDL-mediated endothelial protection in familial LCAT deficiency.

Autori:

Gomaraschi M*, Ossoli A*, Castelnuovo S, Simonelli S, Pavanello C, Balzarotti G, Arca M, Di Costanzo A, Sampietro T, Vaudo G, Baldassarre D, Veglia F, Franceschini G, Calabresi L.

*co-first authors

Dettagli autore SIF Giovani:

OSSOLI ALICE e CHIARA PAVANELLO: Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

E-mail: alice.ossoli@unimi.it

E-mail: chiara.pavanello@unimi.it

Breve descrizione dell'articolo

Il deficit genetico di LCAT è caratterizzato da livelli plasmatici di colesterolo HDL (HDL-C) decisamente ridotti, ma nonostante il profilo lipidico potenzialmente pro-aterogeno, i portatori non vanno incontro ad eventi cardiovascolari prematuri.

Nei portatori, le HDL sono costituite principalmente da particelle contenenti solo apoA-I, piccole e discoidali mentre le particelle di grandi dimensioni, sferiche e contenenti anche apoA-II sono sensibilmente ridotte.

In questo studio le HDL sono state isolate dai portatori di deficit genetico di LCAT e testate in vitro per valutarne le proprietà vasoprotettive. Queste HDL mostrano un'aumentata capacità di promuovere la produzione di ossido nitrico (NO) e di inibire l'espressione di molecole infiammatorie in cellule endoteliali. In particolare, il rilascio di NO risente della composizione apolipoproteica: HDL sintetiche contenenti solo apoA-I sono infatti più efficienti di particelle contenenti sia apoA-I che apoA-II (LpA-I:A-II). L'aumentata capacità vasoprotettiva delle HDL evidenziata in vitro, si riflette in valori plasmatici di molecole di adesione cellulare e di flow-mediated vasodilation (indice di funzionalità endoteliale) del tutto paragonabili tra controlli e portatori, nonostante in questi ultimi i valori di HDL-C siano estremamente più bassi. I risultati ottenuti suggeriscono che modificare la composizione apolipoproteica delle HDL potrebbe rappresentare un target terapeutico per aumentare la funzionalità di queste lipoproteine.

Rivista:

Shock. 2017 May 2; doi: 10.1097/SHK.0000000000000890. PMID: 28472014

Titolo:

Protection by the EPH-EPHRIN System Against Mesenteric Ischemia-Reperfusion Injury.

Autori:

Vivo V, Zini I, Cantoni AM, Grandi A, Tognolini M, Castelli R, Ballabeni V, Bertoni S, Barocelli E.

Dettagli autori SIF Giovani:

ANDREA GRANDI: Biopharmanet-TEC, University of Parma, Parco Area delle Scienze 27/A, 43124, Parma, Italy.

E-mail: andrea.grandi1@studenti.unipr.it

IRENE ZINI: Food and Drug Department, University of Parma, Parco Area delle Scienze 27/A, 43124, Parma, Italy.

E-mail: irene.zini@studenti.unipr.it

Breve descrizione dell'articolo

L'ischemia-riperfusion (I/R) mesenterica innesca una cascata infiammatoria, a livello intestinale e sistemico, che può portare allo sviluppo di sindromi potenzialmente fatali. Il ruolo dei recettori Eph e dei loro ligandi ephrin, la cui interazione genera una segnalazione bidirezionale (segnalazione *forward* e *reverse*), nel danno da I/R è ancora dibattuto. In questo studio sono stati valutati gli effetti prodotti dall'attivazione della segnalazione forward (tramite somministrazione della proteina ricombinante ephrinA1-Fc), reverse (EphA2-Fc), nonché gli effetti del blocco di entrambe le vie (EphA2 monomero e UniPR1331) sulla risposta infiammatoria locale e sistemica in un modello murino di I/R mesenterica.

Il trattamento acuto con ephrinA1-Fc (200 µg/kg i.v.) ha prevenuto a livello polmonare il reclutamento leucocitario, la produzione di IL-1β e TNF-α e l'overespressione di EphA2 endogeno. L'inibizione della segnalazione Eph-ephrin indotta da EphA2 monomero (120 µg/kg i.v.) ha contrastato la formazione di edema intestinale provocato da I/R, un effetto condiviso anche da UniPR1331 (30 mg/kg per os), ridotto il danno mucosale polmonare e i livelli di citochine pro-infiammatorie. EphA2-Fc (180 µg/kg i.v.) e la dose equimolare di IgG₁-Fc non hanno influenzato la risposta infiammatoria osservata.

Questi dati indicano come il sistema Eph-ephrin sia coinvolto nello sviluppo della risposta infiammatoria acuta attivata a livello intestinale e sistemico dall'ipossia e riossigenazione, evidenziando come la sua modulazione farmacologica possa rappresentare un approccio promettente per limitare i danni scatenati da I/R.

Rivista:

Sci Rep. 2017 Apr 12;7:46320. doi: 10.1038/srep46320.

Titolo:

Memory-enhancing effects of GEBR-32a, a new PDE4D inhibitor holding promise for the treatment of Alzheimer's disease.

Autori:

Ricciarelli R., Brullo C., Prickaerts J., Arancio O., Villa C., Rebosio C., Calcagno E., Balbi M., van Hagen BT., Argyrousi EK., Zhang H., Pronzato MA., Bruno O., Fedele E.

Dettagli autore SIF giovane:

REBOSIO CLAUDIA: Dipartimento di Farmacia, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi di Genova

E-mail: rebosio@difar.unige.it

Breve descrizione dell'articolo

I deficit della memoria sono alla base di diverse patologie neurodegenerative, inclusa la malattia di Alzheimer. Diversi studi dimostrano come l'inibizione delle fosfodiesterasi 4 (PDE4) e l'aumento dei livelli di adenosina monofosfato ciclico (cAMP), siano in grado di migliorare le funzioni della memoria sia in condizioni fisiologiche che patologiche e quindi potrebbero rappresentare un promettente approccio terapeutico per il trattamento dei deficit cognitivi. Tuttavia la famiglia delle fosfodiesterasi 4 comprende 4 isoforme (PDE4A-D), ed inibitori non selettivi delle PDE4 non possono essere utilizzati sull'uomo poiché causano forte emesi. In questo lavoro, abbiamo presentato il GEBR-32a come nuovo inibitore selettivo dell'isoforma 4D; esso è stato caratterizzato sia in vivo che in vitro attraverso analisi biochimiche, elettrofisiologiche e comportamentali. Il GEBR-32a è in grado di aumentare i livelli di cAMP sia in neuroni in cultura che in fettine di ippocampo di ratto. L'analisi farmacocinetica in vivo ha dimostrato che si distribuisce rapidamente nel sistema nervoso centrale con un buon rapporto cervello/sangue. Specifici test comportamentali (object location e Y-maze continuous alternation tasks) hanno evidenziato che questo inibitore selettivo delle PDE4D è in grado di migliorare la memoria e la long term potentiation ippocampale in modelli murini della patologia di Alzheimer. Inoltre analisi tossicologiche preliminari hanno evidenziato che il GEBR-32a non è né citotossico né genotossico e non sembra avere effetti emetici. In conclusione il GEBR-32a potrebbe rappresentare un farmaco promettente per il trattamento dei deficit cognitivi caratterizzanti la patologia di Alzheimer e le demenze ad essi collegate.

Rivista:

J Immunol June 12, 2017, ji1700183; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700183>

Titolo:

The Bile Acid Receptor GPBAR1 Regulates the M1/M2 Phenotype of Intestinal Macrophages and Activation of GPBAR1 Rescues Mice from Murine Colitis.

Autori:

Michele Biagioli, Adriana Carino, Sabrina Cipriani, Daniela Francisci, Silvia Marchianò, Paolo Scarpelli, Daniele Sorcini, Angela Zampella, Stefano Fiorucci

Dettaglio autore SIF Giovani:

MICHELE BIAGIOLI: Department of Surgical and Biomedical Sciences, University of Perugia, Perugia, Italy

E-mail: michele.biagioli@live.it

Breve descrizione dell'articolo

GPBAR1 (conosciuto anche come TGR5 o M-BAR) è un recettore per gli acidi biliari secondari accoppiato a G-protein altamente espresso nei monociti/macrofagi. In questo lavoro abbiamo cercato di determinare il ruolo di GPBAR1 nel mediare il traffico dei leucociti e la loro attivazione nei modelli di colite chimicamente indotti e di esaminare il potenziale terapeutico di BAR501, agonista selettivo per GPBAR1. I risultati di questo studio hanno dimostrato che l'ablazione del gene GPBAR1 ha aumentato il reclutamento di macrofagi M1 nella lamina propria del colon e ha aggravato l'infiammazione nei modelli di colite. Al contrario, l'attivazione del recettore GPBAR1 mediante somministrazione di BAR501 ha revertito l'infiammazione intestinale sia nel modello di colite indotta da TNBS che nella colite indotta da oxazolone riducendo il traffico di monociti Ly6C+ dal sangue alla mucosa intestinale. La somministrazione di BAR501 ha spostato i macrofagi intestinali da un fenotipo M1 proinfiammatorio (CD11b+, CCR7+, F4/80-) a uno M2 antiinfiammatorio (CD11b+, CCR7-, F4/80+), ha ridotto l'espressione di geni infiammatori (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 e CCL2) attenuando la gravità della colite (\approx 70% di riduzione del CDAI). L'effetto protettivo è stato perso nei topi Gpbar1 -/-. L'esposizione a BAR501 negli animali wild-type nel colon ha aumentato l'espressione di IL-10 e TGF- β e la percentuale di cellule CD4+ / FoxP3+ (Treg) presenti. Gli effetti benefici di BAR501 sono stati persi nei topi Il-10 -/-. Utilizzando una linea cellulare di macrofagi (Raw264.7) abbiamo dimostrato che la regolazione dell'espressione di IL-10 da parte di BAR501 dipende dal recettore GPBAR1 ed è mediata dal binding della proteina CREB sul promotore del gene dell'IL-10. In conclusione, GPBAR1 è espresso in monociti circolanti e macrofagi tissutali presenti nel colon e la sua attivazione promuove un shift dei macrofagi verso il fenotipo M2 con un meccanismo IL-10 dipendente. Il targeting di GPBAR1 può offrire opzioni terapeutiche nelle malattie infiammatorie intestinali.

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 (sif.farmacologia@segr.it), 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.