



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Giovani Journal Club

Newsletter numero 14 – Giugno/Luglio 2018

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

Future Trends in the Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis

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

Implications of KRAS mutations in acquired resistance to treatment in NSCLC

✓ *Autori SIF Giovani: Dott.sse Eleonora Rofi, Marzia Del Re, Giuliana Restante, Stefania Crucitta, Elena Arrigoni, Università di Pisa*

Environmental training is beneficial to clinical symptoms and cortical presynaptic defects in mice suffering from experimental autoimmune encephalomyelitis.

✓ *Autori SIF Giovani: Dott.ssa Guendalina Olivero, Università di Genova*

Newsletter della Società Italiana di Farmacologia (SIF) – http://www.sifweb.org/edicola_virtuale
Direttore Responsabile: Dott. Marco Milanese (Università di Genova) – Web Editor: Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Rivista:

Pharmacological Research, July 2018 | doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.014

Titolo:

Future Trends in the Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis

Autori:

Stefano Fiorucci, Michele Biagioli, Eleonora Distrutti

Dettaglio autore SIF Giovani:

MICHELE BIAGIOLI

Department of Surgical and Biomedical Sciences, University of Perugia, Perugia, Italy

michele.biagioli@live.it

Abstract:

Con una prevalenza stimata del ≈25% nei paesi occidentali e asiatici, la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), causata da un'eccessiva assunzione calorica cronica, sta emergendo come la patologia epatica più diffusa a livello mondiale. La NAFLD esiste in due entità cliniche, la steatosi epatica non alcolica (NAFL), una malattia relativa benigna che comporta un rischio minimo di morbilità correlata al fegato ma un rischio significativo di complicanze cardiovascolari, e la steato-epatite non alcolica (NASH), una malattia epatica progressiva con rischio significativo di sviluppo di morbilità e mortalità correlate al fegato. Il danno epatico nella NASH è dovuto al sovraccarico lipidico negli epatociti, la lipotossicità, mentre il principale determinante della progressione della malattia è una risposta fibrotica causata dall'infiammazione. Qui, passiamo in rassegna il panorama degli interventi farmacologici emergenti nel trattamento di NAFL e NASH. Esiste un consenso sul fatto che, mentre il trattamento della componente epatica della NASH richiede lo sviluppo di nuovi approcci farmacologici, la futura terapia della NASH deve essere adattata al singolo paziente e molto probabilmente sarà una combinazione di agenti che agiscono su specifici meccanismi patogenetici in diverse fasi della malattia.

Rivista:

Oncotarget. 2017 Dec 21;9(5):6630-6643.

Titolo:

Implications of KRAS mutations in acquired resistance to treatment in NSCLC.

Autori:

Del Re M, Rofi E, Restante G, Crucitta S, Arrigoni E, Fogli S, Maio MD, Petrini I, Danesi R.

Dettagli autori SIF Giovani:

ELEONORA ROFI - Clinical Pharmacology and Pharmacogenetic Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Via Roma 55, 56126 – eleonora0106@inwind.it

MARZIA DEL RE - Clinical Pharmacology and Pharmacogenetic Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Via Roma 55, 56126 – marzia.delre@gmail.com

GIULIANA RESTANTE - Clinical Pharmacology and Pharmacogenetic Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Via Roma 55, 56126 – giuliana.restante@gmail.com

STEFANIA CRUCITTA - Clinical Pharmacology and Pharmacogenetic Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Via Roma 55, 56126 – stefania.crucitta@gmail.com

ELENA ARRIGONI - Clinical Pharmacology and Pharmacogenetic Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Via Roma 55, 56126 – elena.arrigoni@hotmail.com

Breve descrizione dell'articolo

Il tumore del polmone rappresenta la principale causa di morte per cancro nel mondo, nonostante un calo di incidenza nei paesi occidentali e soddisfacenti miglioramenti nell'ambito dei trattamenti farmacologici disponibili. In particolare, il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta la forma più comune e l'adenocarcinoma è il sottotipo istologico predominante. Nel corso degli anni è stata messa ben in evidenza l'eterogeneità del NSCLC, con la descrizione di numerose mutazioni driver, tra cui quelle a carico dei geni KRAS (15-25%) e EGFR (10-35%). Inoltre, anche se con una frequenza inferiore, sono state riportate alterazioni a carico dei geni AKT1, PIK3CA, HER2, MAPK1, MEK1 e MET, così come riarrangiamenti specifici dei geni ALK, ROS1 e RET. La maggior parte di questi geni rappresentano importanti bersagli terapeutici: ad esempio, gli inibitori delle tirosin-chinasi (TKIs) come gefitinib, erlotinib, afatinib vengono utilizzati in presenza di mutazioni a carico del gene EGFR, mentre crizotinib, ceritinib, brigatinib, and alectinib in presenza di alterazioni a carico del gene ALK.

Attualmente, tuttavia, tutti i composti che sono stati sviluppati e testati nei vari studi preclinici e clinici per i pazienti affetti da NSCLC e KRAS positivi non hanno dimostrato nessuna rilevanza clinica: tra le diverse strategie, l'inibizione dell'espressione della proteina KRAS utilizzando una RNA interference, il blocco delle modifiche post-trasduzionali della proteina KRAS con gli inibitori della farnesil-transferasi, oppure il blocco della localizzazione della proteina KRAS a livello della membrana cellulare. Le diverse strategie messe in atto hanno preso in considerazione approcci epigenetici, con l'utilizzo ad esempio delle chinasi ciclina dipendente, delle proteine da shock termico o di inibitori dell'adesione focale. Inoltre, molti ricercatori hanno scommesso sull'utilizzo di inibitori in grado di contrastare le proteine a valle del signalling di KRAS, tra cui PI3K / AKT / mTOR e RAF / MEK / ERK, senza tuttavia ottenere un significativo successo.

Questa review ha, pertanto, voluto puntare l'attenzione sull'intricato network molecolare che caratterizza la proteina KRAS, con lo scopo di evidenziare tutte le strategie che sono state sviluppate fino ad oggi per bloccare l'attività di KRAS nei pazienti affetti da NSCLC e KRAS positivi.

Rivista:

Neuropharmacology. 2018 Feb 2. pii: S0028-3908(18)30026-1. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.026.
[Epub ahead of print]

Titolo:

Environmental training is beneficial to clinical symptoms and cortical presynaptic defects in mice suffering from experimental autoimmune encephalomyelitis.

Autori:

Bonfiglio T., Olivero G., Vergassola M., Di Cesare Mannelli L., Pacini A., Iannuzzi F., Summa M., Bertorelli R., Feligioni M., Ghelardini C., Pittaluga A.

Dettaglio autore SIF Giovani:

GUENDALINA OLIVERO

Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy

olivero@difar.unige.it

Breve descrizione dell'articolo:

In questo studio, abbiamo valutato gli effetti dell'arricchimento ambientale (enriched environment, EE) sui sintomi clinici e le alterazioni presinaptiche che si riscontrano in topi affetti da encefalomyelite autoimmune sperimentale (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) allo stadio acuto di malattia (21 ± 1 giorni dopo l'immunizzazione con MOG 35-55, d.p.i). I topi sono stati sottoposti ad un EE "profilattico", dallo svezzamento al momento dell'immunizzazione, quindi prima dell'insorgenza della patologia. Lo score clinico risulta significativamente ridotto nei topi EAE cresciuti in ambiente arricchito (EE-EAE) rispetto ai topi EAE cresciuti in condizioni standard (SE-EAE). Inoltre, essi presentano un aumento di peso ed aumentate attività motoria spontanea e curiosità, dati che suggeriscono un maggior stato di benessere degli animali. Nei topi SE-EAE al 21 ± 1 d.p.i si osserva una riduzione del rilascio di glutammato evocato da stimolo depolarizzante (KCl 12 mM) e della produzione di cAMP nei terminali nervosi corticali. Nei topi EE-EAE, invece, il rilascio di glutammato e la produzione di cAMP evocati da KCl 12 mM risultano paragonabili ai valori riscontrati nei topi sani controllo. Nei sinaptosomi corticali dei topi EE-EAE si verifica inoltre un aumento dell'espressione di MUNC-18 e SNAP25 rispetto ai topi SE-EAE. Infine, gli infiltrati infiammatori risultano ridotti nella corteccia, ma non nella spinal cord, dei topi EE-EAE, area in cui si osserva invece una riduzione della demielinizzazione. I nostri risultati dimostrano quindi come un arricchimento ambientale "profilattico" abbia effetti positivi nel preservare la trasmissione glutammatergica e prevenire le disfunzioni sinaptiche che si riscontrano nella corteccia dei topi EAE.

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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo: https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato. 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.