



## Newsletter numero 50 – Novembre 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

- Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors (*Science* 2018)
- What Acute Stress Protocols Can Tell Us About PTSD and Stress-Related Neuropsychiatric Disorders (*Front Pharmacol.* 2018)
- Activation of AMPK by metformin improves withdrawal signs precipitated by nicotine withdrawal (*Proc Natl Acad Sci USA* 2018)
- Generation of a PAX6 knockout glioblastoma cell line with changes in cell cycle distribution and sensitivity to oxidative stress (*BMC Cancer* 2018)
- Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain (*Pain* 2018)
- Xantine oxidase is hyper-active in Duchenne muscular dystrophy (*Free Radical Biology and Medicine* 2018)
- Estrogen Inhibits LDL (Low-Density Lipoprotein) Transcytosis by Human Coronary Artery Endothelial Cells via GPER (G-Protein–Coupled Estrogen Receptor) and SR-BI (Scavenger Receptor Class B Type 1) (*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2018)

**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:

Prof.ssa Mariarosaria Bucci (Università di Napoli "Federico II") Dott.ssa Donatella Carretta (Università di Bologna),  
Dott.ssa Ambra Grolla (Università del Piemonte Orientale, UPO), Dott. Livio Luongo (Università della Campania "L. Vanvitelli"),  
Dott. Marco Milanese (Università di Genova), Dott. Alice Ossoli (Università di Milano),  
Dott.ssa Giulia Sita (Alma Mater Studiorum - Università di Bologna),

**A cura della Dott.ssa**

Ambra Grolla

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

**Titolo articolo**

Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors.

**Autori**

Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R,Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquelot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C,Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Qinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L.

**Nome rivista**

Science

**Anno - Volume**

2018 - 359

**Pubmed ID/DOI**

doi: 10.1126/science.aan3706.

**Link**<http://science.sciencemag.org/content/359/6371/91.long>**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

L'immunoterapia ha ottenuto grandi successi contro diversi tumori ematologici e solidi. La somministrazione di inibitori dei checkpoint immunitari (ICIs) scatena una risposta mediata dai linfociti T contro il tumore. Alcuni dei più utilizzati ICIs sono anticorpi monoclonali contro la proteina *programmed cell death protein 1* (PD-1) e il suo ligando PD-L1. Questi anticorpi sono molto efficaci contro il melanoma avanzato, il cancro al polmone e il carcinoma del rene. In questo lavoro gli Autori esaminano invece pazienti resistenti ai ICIs, individuando nel microbiota intestinale una delle cause principali. Infatti, una anormale composizione del microbiota e l'utilizzo di antibiotici sembrano inibire gli effetti benefici dei ICIs nei pazienti con cancro avanzato. Gli Autori dimostrano come il trapianto di microbiota fecale (FMT) da pazienti con cancro che rispondono ai ICIs in topi *germ-free*, o trattati con antibiotici, migliora gli effetti antitumorali del blocco di PD-1, mentre ciò non accade con FMT da pazienti non rispondenti. Ci sono inoltre correlazioni tra la risposta clinica ai ICIs e la relativa abbondanza di *Akkarmansia muciniphila*, tanto che la somministrazione orale di *A. muciniphila* dopo FTM da pazienti non rispondenti ristabilisce l'efficacia della terapia anti- PD-1, incrementando il reclutamento dei linfociti T a livello tumorale.

**Opinione**

Questo lavoro dimostra come la composizione batterica del microbiota intestinale sia fondamentale per la risposta a trattamenti anti-neoplastici, come l'inibizione dei più cruciali checkpoint immunitari. La risposta interindividuale, molto spesso così differente, può quindi dipendere anche dal microbiota, influenzato dal tipo di alimentazione e dall'assunzione di altri farmaci che potrebbero comprometterne la composizione. Gli autori individuano in *A. muciniphila*, uno dei batteri più abbondanti del microbiota dell'ileo, il principale responsabile mediatore della risposta agli ICIs, anche se il meccanismo attraverso cui questo avviene non è ancora del tutto chiaro. In conclusione, le evidenze dimostrate dagli Autori in questo lavoro suggeriscono che la manipolazione dell'ecosistema intestinale per eludere la resistenza ai ICIs in pazienti con cancro avanzato può essere realizzabile e funzionale.

**A cura del Dott.**

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

**Titolo articolo**

What Acute Stress Protocols Can Tell Us About PTSD and Stress-Related Neuropsychiatric Disorders

**Autori**

Musazzi L, Tornese P, Sala N, Popoli M

**Nome rivista**

Front Pharmacol.

**Anno –Volume**

2018 - 12

**Pubmed ID/DOI**

PMID:30050444; doi: 10.3389/fphar.2018.00758.

**Link:** <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00758/full>

**Valutazione dell'articolo:** Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Il Disturbo post-traumatico da stress (PTSD), è una malattia mentale cronica e debilitante molto diffusa nella popolazione, che non presenta cure efficaci. Il PTSD è spesso innescato da una singola esperienza traumatica, suggerendo come gli eventi stressanti abbiano un ruolo primario nella patogenesi del disturbo, insieme ad altri fattori, tuttavia, gli aspetti fisiopatologici sono ancora poco conosciuti. Un importante cambiamento nell'approccio di studio pre-clinico dei disturbi neuropsichiatrici si è verificato con l'avvento dell'ipotesi di neuro-plasticità e dei cambiamenti strutturali e funzionali a carico dei circuiti cerebrali, rispetto alla classica teoria monoaminergica. In questo articolo si propone di utilizzare una versione rivisitata di un protocollo semplice e validato di footshock stress per esplorare i differenti percorsi nella risposta individuale allo stress acuto. I risultati mostrati indicano come utilizzando questo nuovo quadro concettuale si rende possibile l'identificazione di determinate sottopopolazioni definibili resilienti, rispetto ad altre chiaramente vulnerabili, nei confronti di eventi di stress acuto. Questa suddivisione, difficilmente identificabile con altri protocolli, apre inoltre la strada verso possibili nuovi approcci terapeutici di intervento rapido per contrastare le risposte disadattative allo stress. Tra i vari farmaci innovativi e molto promettenti proposti si evidenziano le potenzialità della ketamina, la quale, somministrata a dosi sub-anestetiche, in una finestra terapeutica temporale adeguata, potrebbe essere in grado di bloccare, almeno in parte, le alterazioni funzionali plastiche evidenziate nel modello di stress.

**Opinione**

Sono diverse le evidenze sperimentali precedentemente pubblicate dallo stesso gruppo di ricerca del Prof. Popoli, insieme ad altri collaboratori, che dimostrato, come eventi di stress acuto o subacuto siano in grado di indurre non solo cambiamenti rapidi e permanenti a carico delle funzioni sinaptiche glutammatergiche, ma anche alterazioni della neuro architettura e del comportamento, in modelli animali di stress. Questo recente articolo pone tuttavia un nuovo tassello in quello che rappresenta il complesso puzzle dei disturbi mentali, con particolare riferimento al PTSD. Si evidenzia infatti come sia importante da una parte arrivare ad individuare tempestivamente la finestra temporale all'interno della quale intervenire per bloccare gli eventi di neuro-plasticità maladattativa allo stress acuto; allo stesso tempo si dimostra chiaramente la presenza di diverse popolazioni di individui che rispondono in maniera differente (resiliente o vulnerabile) ad un evento di stress acuto. Grazie alla validazione del modello sperimentale proposto nell'articolo si potrà studiare con più attenzione quelle che sono le risposte individuali allo stress e quindi le differenti necessità di interventi terapeutici a seconda delle esigenze. L'utilizzo infine della Ketamina come farmaco di primo intervento per contrastare il PTSD è una ulteriore proposta di sfida affascinante nella ricerca di nuovi efficaci farmaci che contrastano i disordini mentali cronici come il PTSD.

**A cura del Dott.ssa**

Donatella Carretta

(Università di Bologna; Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie)

**Titolo articolo**

Activation of AMPK by metformin improves withdrawal signs precipitated by nicotine withdrawal

**Autori**

Brynildsen JK, Lee BG, Perron IJ, Jin S, Kim SF, Blendy JA

**Nome rivista**

Proc Natl Acad Sci USA

**Anno**

2018

**Volume**

115

**Pubmed ID/DOI**

doi: 10.1073/pnas.1707047115

**Link**<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5910809/>**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Studi in letteratura hanno dimostrato l'efficacia preclinica della metformina nel ridurre il comportamento *anxiety-like* causato dall'astinenza da nicotina. Nel presente studio gli Autori hanno studiato l'impatto dell'attivazione, tramite metformina, della *AMP-activated protein kinase* (AMPK), sugli effetti comportamentali e cognitivi dell'astinenza da nicotina in un modello sperimentale. Ai topi è stata somministrata nicotina per 2 settimane tramite con minipompe osmotiche; le risposte comportamentali dovute all'astinenza da nicotina sono state valutate 24-48 ore dopo la rimozione delle minipompe. La somministrazione cronica di metformina nel periodo precedente la sospensione della nicotina ha ridotto in misura significativa i comportamenti *anxiety-like* causati dall'astinenza da nicotina, ad un dosaggio che non ha modificato peso corporeo, consumo di cibo o livelli glicemici. Gli Autori hanno inoltre dimostrato che la metformina riduce i sintomi dell'astinenza da nicotina attraverso un meccanismo dipendente dalla presenza di subunità AMPK $\alpha$  nell'ippocampo. Precedenti studi hanno dimostrato, sia nell'uomo che in modelli animali, che l'ippocampo gioca un ruolo importante negli effetti ansiolitici della nicotina e negli effetti negativi dell'astinenza. In conclusione, il presente studio mostra che la modulazione del *pathway* dell'AMPK ha un effetto diretto sui sintomi da astinenza da nicotina e suggerisce l'attivazione centrale dell'AMPK come un possibile *target* terapeutico per la cessazione del fumo di sigaretta.

**Opinione**

Il fumo di sigaretta è una delle più frequenti cause di morte prevenibili; tuttavia, la percentuale di astinenza dal fumo rimane bassa con gli attuali presidi terapeutici.

Il *pathway* AMPK viene attivato dalla somministrazione cronica di nicotina, ma viene inibito a seguito della sospensione di nicotina. I dati del presente studio mostrano come l'aumento farmacologico dei livelli di AMPK sia in grado di ridurre i sintomi di astinenza da nicotina. In particolare, l'attivazione dell'AMPK tramite metformina potrebbe rappresentare un nuovo presidio terapeutico per il trattamento della dipendenza da nicotina. La metformina, infatti, non solo è risultata efficace nel ridurre i sintomi di astinenza, ma ha un profilo di sicurezza ben definito, in quanto già utilizzato per il trattamento del diabete.

**A cura della Dott.ssa**

Giulia Sita

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

**Titolo articolo**

Generation of a PAX6 knockout glioblastoma cell line with changes in cell cycle distribution and sensitivity to oxidative stress

**Autori**

Hegge B, Sjøttem E, Mikkola I

**Nome rivista**

BMC Cancer

**Anno**

2018

**Pubmed ID/DOI**

PUBMED ID 29716531 doi: 10.1186/s12885-018-4394-6

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Lo studio ha indagato il ruolo del fattore di trascrizione PAX6 nel decorso patologico del glioblastoma (GBM). PAX6 è espresso in molte linee cellulari e nel GBM presenta un'attività oncosoppressiva, pertanto l'espressione di PAX6 è inversamente proporzionale alla malignità del glioma. Nel presente studio gli autori hanno impiegato la tecnologia CRISP/Cas9 al fine di ottenere una linea cellulare di GBM U251 knockout per PAX6. I risultati ottenuti mostrano che la delezione di PAX6 determina un aumento della proliferazione e migrazione cellulare, nonché della capacità clonogenica. Altrettanto interessante è osservare come la delezione in oggetto comporti uno spostamento del ciclo cellulare verso la proliferazione e come le cellule tumorali acquisiscano una maggiore resistenza allo stress ossidativo, e di conseguenza, al trattamento chemioterapico.

**Opinione**

Il lavoro in oggetto pone l'attenzione sul ruolo molecolare e i meccanismi in cui è coinvolto PAX6 nei confronti della progressione tumorale del GBM. Sebbene si tratti di uno studio preliminare in vitro, i risultati ottenuti pongono un interessante quesito a proposito dello sviluppo di nuove strategie terapeutiche che prendano in considerazione il ruolo di PAX6 nello sviluppo patologico del GBM.

**A cura del Dott.**

Livio Luongo

(Università della Campania "L. Vanvitelli"; Dipartimento di Medicina Sperimentale, sezione di Farmacologia)

**Titolo articolo**

Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain.

**Autori**

De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, Ochoa-Sanchez R, Enns J, Lopez-Canul M, Aboud M, Maione S, Comai S, Gobbi G.

**Nome rivista**

Pain

**Anno**

2018

**Volume**

**Pubmed ID/DOI**

doi: 10.1097/j.pain.0000000000001386.

**Link**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30157131>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Gli Autori hanno dimostrato l'efficacia del cannabidiolo (CBD), un fitocannabinoide presente nella *Cannabis Sativa L.*, nel trattamento delle componenti nocicettive e ansiolitiche associate ad un modello preclinico di mononeuropatia periferica nel ratto. Lo studio è interessante in quanto si utilizzano dosi molto basse di CBD (5 mg/kg), non esplorate ancora in letteratura. L'effetto analgesico e ansiolitico si verificava soltanto in trattamento subcronico a partire dal settimo giorno post-trattamento. L'effetto antiallodinico del CBD veniva antagonizzato da bloccanti dei recettori TRPV1 (recettori attivati dalla capsaicina, molecola contenuta nel peperoncino) e da antagonisti dei recettori della serotonina 5-HT<sub>1A</sub>. L'effetto ansiolitico invece veniva antagonizzato solo da bloccanti dei recettori 5-HT<sub>1A</sub>. Lo studio pone le basi per un possibile meccanismo attraverso cui il CBD esplica i suoi effetti farmacologici. L'importanza di questo studio è la sua traslazionale nell'umano in cui il CBD è già stato approvato per il trattamento di alcune forme di epilessia farmaco-resistente.

**Opinione**

Lo studio proposto dal gruppo di ricerca coordinato dalla Prof.ssa Gabriella Gobbi, presso l'Università McGill di Montreal, è di rilevante importanza al fine della comprensione dei complessi meccanismi alla base del dolore cronico di tipo neuropatico. In particolare, il CBD rappresenta un valido approccio farmacologico per il trattamento delle comorbidità spesso associate al dolore neuropatico come l'ansia.

**A cura della Prof.ssa**

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

**Titolo articolo**

Xantine oxidase is hyper-active in Duchenne muscular dystrophy

**Autori**

Angus L, McCourt PM, Karachunki P, Lowe DA, Ervasti JM

**Nome rivista**

Free Radical Biology and Medicine

**Anno**

2018

**Volume**

129

**Pubmed ID/DOI**

10.1093/hmg/ddx414.

**Link**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Angus+L+McCourt+PM>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

E' noto che la produzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) è coinvolta nella fisiopatologia della distrofia muscolare (MD), malattia della muscolatura scheletrica caratterizzata, tra l'altro, da ischemia ed alterata omeostasi del calcio. L'enzima xantina ossidasi (XO) costituisce una delle principali fonti di ioni superossido, ed una condizione ischemica, quale quella che si verifica nella MD, ne favorisce l'attività. Pertanto lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare il contributo della XO nell'istaurarsi dello stress ossidativo sia in pazienti con Duchenne MD che in due modelli murini della patologia. L'attività della XO, valutata attraverso il dosaggio urinario di isoxantopteridina, risultava più alta in pazienti con DMD, a riposo e dopo 6 minuti di cammino, rispetto a soggetti sani. L'aumentato stress ossidativo presente nei pazienti con DMD era confermato dalla presenza di più alti livelli urinari di orto-tirosina (anch'esso marker di stress ossidativo) rispetto a soggetti sani. Tale risultato era confermato nei topi *mdx* (modello murino di DMD), e nei topi KO per beta-sarcoglicani (modello murino della distrofia dei cingoli). Il trattamento dei *mdx* con l'allopurinolo, inibitore di XO, riportava i markers a valori misurati nei topi wild type confermando il coinvolgimento di XO nel danno ossidativo presente nei topi distrofici. Infine, in topi *mdx* over-esprimenti distrofina ed utrofina, i valori dei marker risultavano paragonabili a quelli misurati nei topi wild type.

**Opinione**

Questo interessante studio evidenzia la relazione tra l'alterata attività della XO e lo stress ossidativo associato alla distrofia muscolare. E' noto che una condizione ischemica, quale quella che si verifica nei pazienti affetti da MD, favorisce l'equilibrio XDH/XO a favore di quest'ultima, con conseguente aumento di ROS. La cosa interessante è che non solo l'allopurinolo è in grado di limitare lo stress ossidativo nella distrofia, ma che in animali distrofici ingegnerizzati, in cui i geni mutati sono stati rimpiazzati, i marker di stress ossidativo rientrano nei valori normali. Ciò dimostra in modo convincente un legame tra la distrofina e l'attività di XO.

**A cura del Dott.**

Alice Ossoli

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

**Titolo articolo**

Estrogen Inhibits LDL (Low-Density Lipoprotein) Transcytosis by Human Coronary Artery Endothelial Cells via GPER (G-Protein–Coupled Estrogen Receptor) and SR-BI (Scavenger Receptor Class B Type 1)

**Autori**

Ghaffari S, Naderi Nabi S, Sugiyama S, Lee WL

**Nome rivista**

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

**Anno**

2018

**Volume**

38

**Pubmed ID/DOI**

DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310792

**Link**<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.118.310792>**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Scopo del presente lavoro è stato quello di indagare se gli estrogeni siano coinvolti nella regolazione della transitosi delle LDL attraverso l'endotelio dei vasi. Gli autori hanno valutato la transitosi delle LDL in cellule endoteliali coronariche isolate da donatori della stessa età ma di sesso diverso, osservando una maggiore transitosi nelle cellule provenienti da donatori di sesso maschile. Quando le cellule sono state pretrattate con estrogeni si è osservata una riduzione di circa il 50% di transitosi nelle cellule di donatori maschi, mentre non si è osservato un effetto additivo nelle cellule di donatrici donne. Per capire come gli estrogeni siano in grado di modulare la transitosi delle LDL, gli autori hanno analizzato il possibile ruolo di tre proteine coinvolte in tale processo: SR-BI, ALK1 e caveolin-1. Concentrazioni fisiologiche di estrogeni riducono l'espressione genica e proteica di SR-BI in modo dose-dipendente, mentre non modulano l'espressione di ALK1 e caveolin-1. Gli autori dimostrano che SR-BI è il principale mediatore di questo processo nelle cellule endoteliali, al contrario nelle cellule epatiche l'espressione di questo recettore non viene modulata dagli estrogeni. Infine dimostrano che l'effetto degli estrogeni nel ridurre l'espressione di SR-BI è modulato dal recettore GPER, mentre ERalpha and ERbeta non sono coinvolti.

**Opinione**

Le donne in premenopausa sono relativamente protette dall'aterosclerosi rispetto agli uomini di pari età, mentre il rischio cardiovascolare diventa invece simile nelle donne in postmenopausa. Nelle donne in postmenopausa i livelli di estrogeni si riducono e questa differenza correla con l'aumentato rischio cardiovascolare. I meccanismi alla base degli effetti ateroprotettivi degli estrogeni sono però ancora poco conosciuti. Il passaggio delle LDL dal circolo all'endotelio dei vasi, che avviene prevalentemente tramite transitosi, e il loro conseguente accumulo sono dei processi cruciali nelle fasi iniziali dell'aterosclerosi. Gli autori di questo lavoro forniscono delle chiare evidenze di come gli estrogeni siano in grado di modulare la transitosi delle LDL nelle cellule endoteliali. In aggiunta a quanto già descritto sugli effetti degli estrogeni sui livelli di lipidi circolanti e sull'ossidazione delle LDL, questo lavoro fornisce un ulteriore meccanismo che contribuisce a spiegare la relativa protezione dall'aterosclerosi nelle donne in premenopausa.

**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).