



## Newsletter numero 51 – Dicembre 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

- iPSC-Based Compound Screening and In Vitro Trials Identify a Synergistic Anti-amyloid beta Combination for Alzheimer's Disease (*Cell Rep* 2017)
- Macrophages orchestrate breast cancer early dissemination and metastasis (*Nature Communications* 2018)
- Stress Signaling JNK2 Crosstalk With CaMKII Underlies Enhanced Atrial Arrhythmogenesis (*Circulation Research* 2018)
- CaV<sub>2.2</sub> Gates Calcium-Independent but Voltage-Dependent Secretion in Mammalian Sensory Neurons (*Neuron* 2017)
- Acetyl-L-carnitina deficiency in patients with major depressive disorder (*Proceedings of the National Academy of Sciences* 2018)
- Metformin ameliorates the progression of atherosclerosis via suppressing macrophage infiltration and inflammatory responses in rabbits (*Life Science*)
- Role of  $\alpha 7$ nAChR-NMDAR in sevoflurane-induced memory deficits in the developing rat hippocampus (*PLoS One* 2018)
- Diabetic Vascular Calcification Mediated by the Collagen Receptor Discoidin Domain Receptor 1 via the Phosphoinositide 3-Kinase/Akt/Runt-Related Transcription Factor 2 Signaling Axis (*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 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:

Dott.ssa Francesca Calabrese (Università di Milano), Dott.ssa Elisabetta Coppi (Università di Firenze),  
Dott. Federico Corti (Yale Cardiovascular Research Center), Dott. Massimo Grilli (Università di Genova),  
Dott.ssa Elena Marcello (Università di Milano), Dott.ssa Alma Martelli (Università di Pisa),  
Dott.ssa Maria Grazia Petrillo (NIEHS-NIH), Dott.ssa Laura Sartiani (Università di Firenze),

**A cura della Dott.ssa**

Elena Marcello

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

**Titolo articolo**

iPSC-Based Compound Screening and In Vitro Trials Identify a Synergistic Anti-amyloid beta Combination for Alzheimer's Disease.

**Autori**

Kondo T, Imamura K, Funayama M, Tsukita K, Miyake M, Ohta A, Woltjen K, Nakagawa M, Asada T, Arai T, Kawakatsu S, Izumi Y, Kaji R, Iwata N, Inoue H.

**Nome rivista**

Cell Rep

**Anno**

2017

**Volume**

21

**Pubmed ID/DOI**

doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.109.

**Link**

[https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(17\)31589-9?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124717315899%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(17)31589-9?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124717315899%3Fshowall%3Dtrue)

**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

In questo articolo, Kondo e colleghi descrivono lo sviluppo di un sistema di screening di nuove molecole per la terapia della malattia di Alzheimer basato sull'utilizzo di neuroni ottenuti da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC). Gli autori utilizzano una tecnologia di conversione diretta per differenziare le iPSC umane a neuroni corticali e misurano i livelli di beta-amiloide, elemento chiave della malattia di Alzheimer. Per un primo screening di 1258 molecole di una library utilizzano cellule di pazienti con mutazione associate alla forma familiare della malattia. Proseguono lo studio conducendo un'analisi di fingerprinting per selezionare 6 lead compounds che mostrano una riduzione dose-dipendente di amiloide. Approfondiscono gli studi di una molecola selezionata che è la bromocriptina per identificare quale parte della struttura è responsabile dell'effetto su amiloide. Infine, gli autori valutano l'effetto sinergico di 3 molecole sui livelli di amiloide sia in neuroni differenziati da iPSC ottenute da pazienti con malattia di Alzheimer familiare che sporadica.

**Opinione**

Questo studio riporta lo sviluppo di un sistema di screening che sfrutta neuroni umani per valutare l'effetto di diverse molecole sui livelli di amiloide. Il vantaggio principale è l'utilizzo di cellule umane che permettono di valutare la responsività umana alle molecole in sviluppo. Inoltre, è possibile condurre lo screening di diverse molecole e di analizzare l'effetto di cocktail di potenziali farmaci. Infine, la metodica sviluppata che permette un rapido differenziamento a neuroni consente l'analisi di diversi pazienti, consentendo di valutare la variabilità individuale nella risposta.

**A cura della Dott.ssa**

Maria Grazia Petrillo

(National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) - Signal Transduction Laboratory NIH)

**Titolo articolo**

Macrophages orchestrate breast cancer early dissemination and metastasis

**Autori**

Linde N, Casanova-Acebes M, Sosa MS, Mortha A, Rahman A, Farias E, Harper K, Tardio E, Reyes Torres I, Jones J, Condeelis J, Merad M, Aguirre-Ghiso JA

**Nome rivista**

Nature Communications

**Anno**

2018

**Volume**

9

**Pubmed ID/DOI**

PMID: 29295986

DOI: 10.1038/s41467-017-02481-5

**Link**

<https://www.nature.com/articles/s41467-017-02481-5>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

In questo lavoro Nina Linde et al. descrivono un nuovo meccanismo che regola la diffusione metastatica di cellule neoplastiche di carcinoma mammario. Attraverso l'utilizzo di biopsie di carcinomi mammari e modelli sperimentali in vivo, gli autori hanno identificato una sottopopolazione di cellule macrofagiche (esprimenti CD206 e Tie2) che si dirige verso la massa tumorale attratta dalla chemochina CCL2 prodotta dalle cellule neoplastiche. Una volta trovati in prossimità delle lesioni neoplastiche, i macrofagi up-regolano il proto-oncogene Wnt-1 che induce la down-regolazione di E-caderina nelle cellule tumorali. Questo comporta l'innescò di un processo noto come transizione epitelio-mesenchimale, un cambiamento morfologico a cui va incontro una cellula tumorale quando abbandona lo strato epiteliale per diventare una cellula mesenchimale capace di migrare ed invadere nuovi tessuti. A conferma di ciò, topi con tumore, in cui vengono depletati sin dai primi stadi del processo di cancerogenesi i macrofagi, non hanno dei miglioramenti al livello di progressione del tumore primario, ma hanno una significativa inibizione della formazione di metastasi rispetto ai topi controllo.

**Opinione**

In questo studio si discute come una componente dell'immunità innata viene "riprogrammata" quando interferisce con il micro-ambiente tumorale. La chemochina CCL2, prodotta dal tumore, attrae i macrofagi nel tumore i quali, anzichè combattere e fagocitare le cellule neoplastiche, producono altri segnali che aiutano le cellule neoplastiche ad abbandonare il tumore primario e creare metastasi in altri tessuti. Capire quali sono le molecole chiave ed i meccanismi che fanno diventare i macrofagi "alleati" del tumore è di fondamentale importanza per la produzione di farmaci che possono costituire nuove strategie per future cure antitumorali.

**A cura della Dott.ssa**

Laura Sartiani  
(Università di Firenze; Dipartimento NEUROFARBA)

**Titolo articolo**

Stress Signaling JNK2 Crosstalk With CaMKII Underlies Enhanced Atrial Arrhythmogenesis

**Autori**

Yan J, Zhao W, Thomson JK, Gao X, DeMarco DM, Carrillo E, Chen B, Wu X, Ginsburg KS, Bakhos M, Bers DM, Anderson ME, Song L-S, Fill M, Ai X

**Nome rivista**

Circulation Research

**Anno**

2018

**Volume**

122

**Pubmed ID/DOI**

DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312536

**Link**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29352041>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Lo studio indaga il legame esistente tra invecchiamento fisiologico e fibrillazione atriale, la più comune aritmia nell'anziano. A tale scopo gli autori esplorano le modificazioni e le relazioni esistenti tra specifici bersagli molecolari coinvolti nella risposta tissutale allo stress, JNK (chinasi c-Jun N-terminal), e i fattori che regolano le dinamiche dello ione calcio nel miocita atriale. Durante l'invecchiamento, nel topo viene rilevato un aumento della fosforilazione di JNK2 atriale, associato a maggiore suscettibilità a sviluppo di fibrillazione atriale e incremento dell'accumulo e rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico. I fenomeni sono mimati dalla stimolazione o dalla sovra-espressione di JNK2; sono invece prevenuti dalla somministrazione di inibitori o dall'ablazione genica di JNK2. Se stimolato, JNK2 attiva i recettori alla rianodina, in maniera dipendente dall'attività di CaMKII (Calcium/calmodulin dependent protein kinase II). Quest'ultima appare iper-fosforilata (attivata) anche nell'atrio umano dell'anziano e nel coniglio, mentre viene normalizzata nel topo anziano in cui JNK2 è ablata o inibita. Nei topi giovani over-esprimenti AC3-I, un inibitore di CaMKII, la stimolazione di JNK non incrementa la vulnerabilità a sviluppare fibrillazione atriale, né determina alterazioni di calcio intracellulare osservate nei controlli.

**Opinione**

Nonostante la relazione tra invecchiamento e suscettibilità a fibrillazione atriale sia una conoscenza consolidata, il legame meccanicistico del fenomeno rimane ad oggi poco esplorato. Il lavoro identifica per la prima volta il ruolo centrale della proteina JNK2 nel rimodellamento elettrico legato all'invecchiamento e alla maggiore propensione a sviluppare fibrillazione atriale. Restano da esplorare le cause che stimolano l'iper-attivazione di JNK2 atriale durante l'invecchiamento e se è possibile modulare l'asse regolatorio che coinvolge JNK2, aprendo la possibilità a nuove strategie farmacologiche della fibrillazione atriale.

**A cura della Dott.ssa**

Elisabetta Coppi

(Università di Firenze; Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Ricerca del Farmaco e Salute del Bambino (NeuroFarBa), Divisione di Farmacologia e Tossicologia, Università di Firenze)

**Titolo articolo**

CaV<sub>2.2</sub> Gates Calcium-Independent but Voltage-Dependent Secretion in Mammalian Sensory Neurons

**Autori**

Chai Z, Wang C, Huang R, Wang Y, Zhang X, Wu Q, Wang Y, Wu X, Zheng L, Zhang C, Guo W, Xiong W, Ding J, Zhu F, Zhou Z

**Nome rivista**

Neuron

**Anno**

2017

**Volume**

96

**Pubmed ID/DOI**

PMID:29198756

DOI:10.1016/j.neuron.2017.10.028

**Link**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rosenzweig+E+human+NPCs+2018>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Gli autori descrivono per la prima volta un meccanismo di release vescicolare che avviene prettamente a livello somatico nei neuroni dei gangli delle radici dorsali (dorsal root ganglia: DRG). Tale meccanismo, come quello sinaptico, è voltaggio-dipendente poiché attivato dal potenziale d'azione ma, a differenza di esso, risulta calcio-indipendente. In particolare, lo studio dimostra che la depolarizzazione indotta dal potenziale d'azione nel soma attiverrebbe il complesso SNARE e quindi la fusione delle vescicole con la membrana, inducendo l'esocitosi delle vescicole. Gli autori descrivono inoltre il neurotrasmettitore presente all'interno delle vescicole stesse rilasciate con tale meccanismo, che risulta essere l'ATP, come dimostrato dalla tecnica della luciferina-luciferasi.

**Opinione**

Lo studio è condotto in maniera approfondita e fornisce, fra l'altro, una dettagliata descrizione delle varie correnti presenti nei neuroni dei DRG e della loro modulazione durante il periodo in coltura. Le numerose tecniche impiegate confermano l'ipotesi degli autori, che per la prima volta mettono in evidenza un rilascio di neurotrasmettitore non solo in sede extrasinaptica, ma che non dipende dall'aumento di calcio intracellulare. Tale meccanismo può essere rilevante in condizioni di attivazione "patologica" di questi neuroni, come descritto ad esempio durante il dolore neuropatico, stato in cui tali cellule presentano un aumentato numero di potenziali d'azione.

**A cura della Dott.ssa**

Francesca Calabrese

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

**Titolo articolo**

Acetyl-L-carnitina deficiency in patients with major depressive disorder

**Autori**

Nasca C, Bigio B, Lee FS, Young SP, Kautz MM, Albright A, Beasley J, Millington DS, Mathè AA, Kocsis JH, Murrough JW, McEwen BS

**Nome rivista**

Proceedings of the National Academy of Sciences

**Anno**

2018

**Volume**

115

**Pubmed ID/DOI**

doi: 10.1073/pnas.1801609115

**Link**

<http://www.pnas.org/content/115/34/8627.long>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Uno dei principali problemi che si devono affrontare durante la gestione di un paziente depresso, sia in fase di diagnosi sia di trattamento è la mancanza di un biomarcatore periferico.

In questo studio viene valutato il coinvolgimento dell'acetil-L-carnitina (LAC) sia nello sviluppo della patologia che nella risposta al trattamento farmacologico.

In particolare, gli autori hanno analizzato i livelli di acetil-L-carnitina nel plasma di soggetti affetti da depressione di diversa gravità rispetto a soggetti controllo.

I risultati ottenuti dimostrano che esiste una correlazione inversa tra livelli di LAC e gravità della patologia, con livelli minori nei soggetti affetti da malattia severa. Inoltre, una simile associazione è stata riscontrata nei pazienti che non hanno risposto al trattamento (la cosiddetta depressione resistente) e che hanno subito maltrattamenti durante le fasi precoci della vita.

**Opinione**

Questo studio è molto interessante in quanto supporta il potenziale ruolo di LAC come biomarker che insieme alle caratteristiche cliniche può fornire preziose indicazioni riguardo la diagnosi e l'identificazione dell'endofenotipo del soggetto depresso. Inoltre, potrebbe rappresentare un potenziale e innovativo target per la progettazione di nuovi, più efficaci e più mirati approcci terapeutici.

**A cura della Dott.ssa**

Alma Martelli  
(Dipartimento di Farmacia,  
Università di Pisa)

**Titolo articolo**

Metformin ameliorates the progression of atherosclerosis via suppressing macrophage infiltration and inflammatory responses in rabbits.

**Autori**

Yang Q, Yuan H, Chen M, Qu J, Wang H, Yu B, Chen J, Sun S, Tang X, Ren W.

**Nome rivista**

Life Science

**Anno**

2018

**Volume**

198

**Pubmed ID/DOI**

PMID: 29452166/ DOI: 10.1016/j.lfs.2018.02.017

**Link**

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0024320518300675?token=67D0E8B6675CA75AE74523A7636C5EB65DBB0B9F0581922641413FA04CE044B015CE14D7E2A24CE2DAFC47D5AAA035FD>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

In questo studio è stata valutata la capacità di metformina di inibire la progressione del fenomeno aterosclerotico in un modello di coniglio.

Gli animali sono stati suddivisi in tre diversi gruppi: gruppo di controllo alimentato con dieta standard, e due gruppi sperimentali entrambi alimentati con dieta aterogena dei quali uno ha ricevuto placebo e l'altro trattamento farmacologico con Metformina. Il trattamento prevedeva somministrazione giornaliera, via gavaggio, per 10 settimane. Al termine del trattamento sono stati misurati i lipidi plasmatici e i livelli di citochine infiammatorie. Parallelamente uno studio *in vitro* su cellule endoteliali umane di vena ombelicale (HUVEC) è stato portato avanti trattando le cellule con metformina e misurando l'adesione dei monociti e l'espressione di molecole di adesione.

I risultati ottenuti hanno mostrato che, a parità di dieta aterogena, rispetto al placebo, metformina è stata in grado di ridurre i livelli di citochine infiammatorie non alterando i livelli di lipidi plasmatici ma riducendo significativamente l'area delle lesioni aterosclerotiche e il contenuto in macrofagi. Inoltre, i livelli di espressione di molecole di adesione nell'aorta di animali trattati con metformina sono risultati significativamente inferiori a quelli di animali che hanno ricevuto il placebo. Nel modello cellulare *in vitro*, il trattamento con metformina ha indotto una riduzione dell'adesione dei monociti e dell'espressione di molecole di adesione. Infine, metformina è risultata efficace anche nel ridurre la differenziazione e la risposta infiammatoria dei macrofagi nell'animale.

**Opinione**

Metformina, nasce come farmaco antidiabetico orale con meccanismo d'azione non ancora pienamente compreso. Negli ultimi anni diversi gruppi di ricerca hanno focalizzato la propria attenzione sullo studio dei suoi numerosi effetti che prescindono dall'azione anti-diabetica e sull'individuazione di nuovi potenziali target che giustifichino alcuni suoi effetti osservati ma non ancora ben giustificati. Lo studio di Yang et al., si colloca in quest'ottica, suggerendo che metformina possa impedire la formazione della placca aterosclerotica attraverso l'inibizione della infiltrazione macrofagica, della inibizione dell'espressione di molecole di adesione a livello dei vasi e della riduzione della risposta infiammatoria vascolare più in generale.

**A cura del Dott.**

Massimo Grilli  
(Università di Genova; Dipartimento di Farmacia)

**Titolo articolo**

Role of  $\alpha 7$ nAChR-NMDAR in sevoflurane-induced memory deficits in the developing rat hippocampus

**Autori**

Tang X, Li Y, Ao J, Ding L, Liu Y, Yuan Y, Wang Z, Wang G

**Nome rivista**

PLoS One

**Anno**

2018

**Volume**

13

**Pubmed ID/DOI**

29401517/10.1371/journal.pone.0192498

**Link**

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0192498>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Il lavoro di Tang e colleghi analizza attraverso diverse tecniche l'effetto dell'esposizione a sevoflurano in un particolare (7 giorno) momento della fase neonatale del ratto. Quando analizzati all'età di due mesi, i ratti che hanno avuto esposizione neonatale all'anestetico volatile mostrano deficit comportamentali e riduzione della densità delle spine dendritiche ippocampali oltre che alterazioni dell'espressione di target recettoriali. In particolare, i ricercatori focalizzano la loro attenzione sul ben noto cross talk recettoriale che vede coinvolti i recettori nicotinici  $\alpha 7$  e recettori NMDA contenenti la subunità NR2B. Sevoflurano riduce l'espressione dei recettori nicotinici omomerici e altera l'espressione in membrana dei recettori NMDA inducendo un aumento della quota citosolica. Il trafficking delle subunità NR2B mediato dai segnali nicotinici  $\alpha 7$  coinvolge un pathway in cui giocano un ruolo chiave le tirosin chinasi SRC.

**Opinione**

Un articolo da leggere al fine di contestualizzare uno dei possibili ruoli del cross talk nicotina/glutammato che abbiamo più volte ritrovato all'interno di "SIF Ricerca di Base". In particolare, gli autori ipotizzano un ruolo chiave nella formazione delle spine dendritiche durante la fase di neurosviluppo. L'ipotesi nasce da evidenze supportate da una strutturata letteratura che vede gli anestetici volatili particolarmente incisivi durante lo sviluppo infantile. Molte ricerche hanno altresì dimostrato come importanti recettori colinergici e glutammatergici siano bersaglio di molecole come il sevoflurano. Una regolazione negativa dell'interazione funzionale tra questi recettori potrebbe spiegare gli effetti negativi degli anestetici volatili in pediatria.



**A cura del Dott.**

Federico Corti  
(Yale Cardiovascular Research Center)

**Titolo articolo**

Diabetic Vascular Calcification Mediated by the Collagen Receptor Discoidin Domain Receptor 1 via the Phosphoinositide 3-Kinase/Akt/Runt-Related Transcription Factor 2 Signaling Axis

**Autori**

Lino M, Wan MH, Rocca AS, Ngai D, Shobeiri N, Hou G, Ge C, Franceschi RT, Bendeck MP

**Nome rivista**

Arterioscler Thromb Vasc Biol

**Anno**

2018

**Volume**

38

**Pubmed ID/DOI**

PUBMED ID: 29930002

DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311238.

**Link**

[https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.118.311238?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.118.311238?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)

**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

La calcificazione vascolare è una complicazione severa delle malattie cardiovascolari ed è molto spesso associata alla co-presenza del diabete di tipo 2. Utilizzando un modello murino di aterosclerosi, lo studio dimostra che i topi knockout per il recettore del collagene di tipo 1 (Ddr1<sup>-/-</sup>) sono protetti dal fenomeno di calcificazione. Per dimostrare tale fenotipo, gli autori incrociano i topi Ddr1<sup>-/-</sup> con topi Ldlr<sup>-/-</sup> (DKO) e somministrano una dieta ipercalorica per indurre aterosclerosi. Gli effetti osservati sono una marcata riduzione del numero delle placche e della loro calcificazione nei topi DKO rispetto ai topi controllo Ldlr<sup>-/-</sup>. La calcificazione appare ridotta anche nella tonaca media dell'aorta. Inoltre, lo staining delle placche in topi DKO dimostra una significativa riduzione del fattore di trascrizione nucleare RNUX2 precedentemente coinvolto nella regolazione della formazione di tessuto osseo durante lo sviluppo embrionale. Per investigare il meccanismo molecolare gli autori utilizzano cellule muscolari lisce (VSMC) primarie isolate da topi Ddr1<sup>-/-</sup> e mostrano che tali cellule sono resistenti a induzione della calcificazione a rispetto a VSMC Wild-Type. Il meccanismo protettivo appare prevalentemente legato all'incapacità di attivare una via di signaling a valle di Ddr1 che normalmente promuove PI3kinase/AKT e traslocazione di RUNX2 nel nucleo.

**Opinione**

La calcificazione vascolare è una complicazione severa che si riscontra frequentemente in pazienti affetti ad aterosclerosi con la co-presenza del diabete di tipo 2. Questo fenomeno è caratterizzato dal deposito di cristalli di fosfato di calcio nella matrice extracellulare ed è associato ad un peggioramento del quadro clinico con aumentata mortalità e peggioramento della qualità della vita. Gli effetti negativi della calcificazione includono: alterazione della stabilità delle placche aterosclerotiche, irrigidimento della parete vascolare e un incremento patologico del lavoro cardiaco.

Lo studio descrive una via di signaling che induce una trans-differenziazione delle cellule muscolari lisce verso upregolazione di marcatori osteogenici e promozione di calcificazione vascolare. Rimangono da chiarire aspetti importanti tra cui il contributo di altri tipi cellulari nel meccanismo protettivo e se l'inibizione del signaling di Ddr1 possa avere applicazione terapeutica oltre che preventiva.

**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).