



Newsletter numero 52 – Gennaio 2019

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

- Interaction of the hydrogen sulfide system with the oxytocin system in the injured mouse heart (*Intensive Care Med Exp 2018*)
- Sirtuin 1 activation attenuates cardiac fibrosis in a rodent pressure overload model by modifying Smad2/3 transactivation (*Cardiovascular research 2018*)
- Cocaine-evoked locomotor activity negatively correlates with the expression of neuromedin U receptor 2 in the nucleus accumbens (*Frontiers in Behavioral Neuroscience 2018*)
- Inhibition of Amino Acid Metabolism Selectively Targets Human Leukemia Stem Cells (*Cancer Cell 2018*)
- Anle138b Modulates alpha-Synuclein Oligomerization and Prevents Motor Decline and Neurodegeneration in a Mouse Model of Multiple System Atrophy (*Movement Disorders 2018*)
- Formyl peptide receptor activation inhibits the expansion of effector T cells and synovial fibroblasts and attenuates joint injury in models of rheumatoid arthritis (*Int. Immunopharmacol. 2018*)
- Microbiota-Induced TNF-like Ligand 1A Drives Group 3 Innate Lymphoid Cell-Mediated Barrier Protection and Intestinal T Cell Activation during Colitis (*Immunity 2018*)
- Effects of dietary supplementation with creatine on homocysteinemia and systemic microvascular endothelial function in individuals adhering to vegan diets (*Fundamental & clinical pharmacology 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

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), Prof.ssa Arianna Bellucci (Università degli Studi di Brescia), Prof. Guido Bocci (Università di Pisa), Dott. Vincenzo Brancaleone (Università della Basilicata), Prof.ssa Roberta d'Emmanuele di Villa Bianca (Università di Napoli), Dott.ssa Emma Mitidieri (Università di Napoli), Dott.ssa Barbara Rinaldi (Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli), Prof.ssa Patrizia Romualdi (Università di Bologna),

A cura della Prof.ssa

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

Titolo articolo

Interaction of the hydrogen sulfide system with the oxytocin system in the injured mouse heart

Autori

Merz T, Lukaschewski B, Wigger D, Rupprecht A, Wepler M, Gröger M, Hartmann C, Whiteman M, Szabo C, Wang R, Waller C, Radermacher P, McCook O

Nome rivista

Intensive Care Med Exp

Anno

2018

Volume

19

Pubmed ID/DOI

10.1186/s40635-018-0207-0

PMID: 30341744

Link

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30341744>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

L'enzima cistationina-gamma-liasi (CSE) è l'enzima maggiormente coinvolto nella produzione di acido solfidrico (H₂S) a livello del sistema cardiovascolare. A tale riguardo H₂S è stato ampiamente dimostrato avere un ruolo protettivo nel danno da ischemia e riperfusione del miocardio e nello scompenso cardiaco. Più recentemente è stato dimostrato il coinvolgimento di H₂S nel rilascio di ossitocina e arginin-vasopressina (AVP) a livello centrale contribuendo alla regolazione del tono vascolare. Scopo di tale studio è stato di valutare il ruolo del sistema dell'ossitocina e di H₂S nel cuore di topi CSE^{-/-} e WT sottoposti a pre-esposizione a fumo di sigaretta in un modello di trauma toracico. In tale disegno sperimentale tutti gli animali erano sottoposti ad esposizione a fumo di sigaretta. I topi CSE^{-/-} mostravano una maggiore frequenza cardiaca e pressione arteriosa rispetto ai WT ma la somministrazione del donatore di H₂S (GY4137) non era in grado di modificare tali parametri. Inoltre, i topi CSE^{-/-} presentavano ridotti livelli di glucosio circolante rispetto ai WT ed in questo caso il trattamento con GY4137 riportava tali livelli a valori di controllo (WT). I livelli di lattato risultavano più bassi mentre più alto risultava essere il pH nel sangue di topi CSE^{-/-} rispetto ai WT ed il trattamento con il donatore di H₂S non alterava tali parametri.

Inoltre, il trauma toracico e la pre-esposizione a fumo di sigaretta riduceva l'espressione del recettore per l'ossitocina (OTR) nel cuore di topi WT e tale riduzione risultava maggiormente e significativamente ridotta nel cuore prelevato da topi CSE^{-/-} laddove il trattamento GY4137 riportava i livelli di espressione a quelli dei topi naive. Anche l'espressione cardiaca di AVPR era ridotta sia nei WT che nei topi CSE^{-/-} ed il trattamento con GY4137 mostrava un trend di ripristino a valori dei topi naive. Tale studio dimostra che il trauma toracico in topi precedentemente esposti a fumo di sigaretta comporta una significativa riduzione dell'espressione di OTR cardiaco che risultava più pronunciata in topi CSE^{-/-} con una concomitante riduzione di AVP; inoltre, il trattamento con il donatore di H₂S era in grado di revertire gli effetti deleteri della delezione di CSE.

Opinione

Sebbene questi dati siano preliminari e l'esatto meccanismo non sia ancora definito tale studio suggerisce che l'enzima CSE a livello cardiaco regola il sistema dell'ossitocina e tale effetto potrebbe avere un significativo impatto sulla funzionalità vascolare sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Inoltre, il fumo di sigaretta e la mancanza di H₂S insieme modulano negativamente il sistema ossitocina e AVP nel danno d'organo associato al trauma toracico ma sono necessari ulteriori studi al fine di definire quali siano i meccanismi alla base e la correlazione con H₂S. La comprensione di tali meccanismi potrebbe essere utile per stabilire una nuova e/o alternativa linea di intervento nel trauma toracico.

A cura della Dott.ssa

Barbara Rinaldi

(Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli")

Titolo articolo

Sirtuin 1 activation attenuates cardiac fibrosis in a rodent pressure overload model by modifying Smad2/3 transactivation.

Autori

Bugyei-Twum A, Ford C, Civitarese R, Seegobin J, Advani SL, Desjardins JF, Kabir G, Zhang Y, Mitchell M, Switzer J, Thai K, Shen V, Abadeh A, Singh KK, Billia F, Advani A, Gilbert RE, Connelly KA

Nome rivista

Cardiovascular research

Anno

2018

Volume

114

Pubmed ID/DOI

10.1093/cvr/cvy131

Link

<https://academic.oup.com/cvrcres/article-abstract/114/12/1629/5004310?redirectedFrom=fulltext>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

L'obiettivo del presente lavoro è quello di identificare nuovi target molecolari da modulare farmacologicamente nello scompenso cardiaco. In particolare, gli autori soffermano la loro attenzione su uno dei pathway indotto dalla sirtuina 1, ovvero quello che coinvolge TGF-beta, una citochina che induce ipertrofia cardiaca fino allo scompenso. Con l'ausilio di biopsie umane di cuori scompensati e di un modello murino di costrizione trasversale aortica (TAC), gli autori dimostrano che in entrambi i casi si osserva una diminuita espressione e attività di SIRT1 e al contrario un'attivazione del pathway di TGF-beta. Queste modificazioni molecolari sono accompagnate da ipertrofia cardiaca e congestione polmonare. Il trattamento degli animali sottoposti a TAC con un attivatore selettivo di SIRT1, SRT1720, è in grado di recuperare significativamente l'attività deacetilasica di SIRT1 che, attraverso Smad2, riduce l'attivazione di TGF-beta. Questo si traduce in una riduzione del rimodellamento ventricolare e in un miglioramento della funzionalità cardiaca. Gli effetti di SRT1720 sul pathway di TGF-beta sono stati poi confermati in vitro su cellule embrionali di rene (HEK).

Opinione

Lo studio analizza il coinvolgimento di uno dei pathway della SIRT1 nello scompenso cardiaco in accordo con precedenti lavori che vedono la famiglia delle sirtuine coinvolte in diverse patologie cardiovascolari. La molteplicità di approcci utilizzati, ovvero molecolari, in vivo, in vitro e su biopsie umane rafforzano i risultati ottenuti e identificano Smad2 come specifico target di SIRT1, aggiungendo un altro tassello alla continua e sempre attuale identificazione di nuove strategie terapeutiche per la cura dello scompenso cardiaco.

A cura della Prof.ssa

Patrizia Romualdi
(Università di Bologna; Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie)

Titolo articolo

Cocaine-evoked locomotor activity negatively correlates with the expression of neuromedin U receptor 2 in the nucleus accumbens

Autori

Kasper JM, Smith AE, Hommel JD

Nome rivista

Frontiers in Behavioral Neuroscience

Anno

2018

Volume

Numero 12

Pubmed ID/DOI

DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00271

Link

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6243026/>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

L'uso ripetuto di cocaina altera l'espressione di numerosi geni in specifiche aree cerebrali; tali alterazioni sono in parte soggette ad una variabilità genetica interindividuale. Studi recenti hanno mostrato che il neuropeptide neuromedina U (NMU) e il suo recettore NMUR2 riducono le manifestazioni comportamentali correlate alle sostanze d'abuso. Nel presente studio gli Autori hanno indagato l'effetto dell'esposizione acuta e cronica a cocaina sull'espressione genica di NMU e NMUR2 nel *nucleus accumbens* e la relativa correlazione con l'attività locomotoria indotta dalla cocaina stessa. A tal scopo, è stata misurata l'attività locomotoria in ratti sensibilizzati e non-sensibilizzati alla cocaina, dopo la somministrazione di una singola dose di cocaina. I risultati dello studio hanno mostrato che l'espressione dell'mRNA del NMUR2 nel *nucleus accumbens*, ma non l'espressione dell'mRNA di NMU, è correlato negativamente con l'attività locomotoria indotta dalla cocaina negli animali non-sensibilizzati; tale correlazione viene persa a seguito della sensibilizzazione alla cocaina. Inoltre, anche i livelli della proteina NMUR2 correlano negativamente con l'attività locomotoria evocata dalla cocaina. I risultati dello studio dimostrano la correlazione della cocaina con i NMUR2 endogeni nelle manifestazioni comportamentali indotte dalla sostanza e suggeriscono pertanto un possibile nuovo target terapeutico nel trattamento delle dipendenze da sostanze di abuso quali cocaina.

Opinione

Il disturbo da uso di cocaina è una malattia cerebrale cronica e recidivante per la quale allo stato attuale non esistono efficaci terapie farmacologiche, in parte a causa della scarsa comprensione delle alterazioni cerebrali provocate dalla cocaina che determinano le manifestazioni comportamentali correlate alla sostanza. L'esposizione ripetuta alla cocaina altera l'espressione di diversi geni e proteine nelle regioni cerebrali coinvolte nei meccanismi della dipendenza. Il neuropeptide endogeno NMU e il suo recettore NMUR2 sono molto rappresentati nelle aree cerebrali coinvolte nella dipendenza, incluso il *nucleus accumbens*; in precedenti studi è stato dimostrato un potenziale terapeutico di tale sistema in modelli animali di disturbo da abuso di sostanze. Il presente studio suggerisce che la correlazione tra l'espressione di NMUR2 nel *nucleus accumbens* e le risposte comportamentali alla cocaina possa avere un ruolo in ambito terapeutico: il ripristino della normale funzionalità del NMUR2 potrebbe infatti rappresentare un promettente strumento terapeutico per il trattamento della dipendenza da cocaina.

A cura del Prof.

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

Titolo articolo

Inhibition of Amino Acid Metabolism Selectively Targets Human Leukemia Stem Cells

Autori

Jones CL, Stevens BM, D'Alessandro A, Reisz JA, Culp-Hill R, Nemkov T, Pei S, Khan N, Adane B, Ye H, Krug A, Reinhold D, Smith C, DeGregori J, Pollyea DA, Jordan CT

Nome rivista

Cancer Cell

Anno

2018

Volume

34

Pubmed ID/DOI

PMID: 30423294 / 10.1016/j.ccell.2018.10.005

Link

[https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(18\)30471-9](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(18)30471-9)

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

In questo studio gli autori hanno investigato il metaboloma delle cellule staminali della leucemia mieloide acuta umana (AML) per chiarire le caratteristiche più rilevanti per definire meglio i possibili interventi terapeutici. Gli autori hanno dimostrato che l'assorbimento, i livelli e il catabolismo degli amminoacidi sono tutti elevati nella popolazione di cellule staminali leucemiche (LSC). Inoltre, le LSC isolate da pazienti con AML di nuova diagnosi dipendono unicamente dal metabolismo degli amminoacidi per la fosforilazione ossidativa e la sopravvivenza. L'inibizione farmacologica del metabolismo degli amminoacidi con venetoclax e azacitidina riduce la fosforilazione ossidativa e induce la morte cellulare. Al contrario, le LSC ottenute da pazienti con AML recidivante non dipendono dal metabolismo degli amminoacidi a causa della loro capacità di compensare attraverso un aumento del metabolismo degli acidi grassi. Questi risultati indicano che l'eradicazione clinicamente rilevante delle LSC può essere raggiunta con farmaci che hanno come obiettivo le vulnerabilità metaboliche delle LSC.

Opinione

Con questo studio gli autori dimostrano che le cellule staminali della leucemia (LSC) dipendono dal metabolismo degli amminoacidi per la sopravvivenza e che la combinazione di venetoclax e azacitidina agisce inibendo l'assorbimento di amminoacidi, e fornendo così un meccanismo molecolare per il targeting delle LSC. Recenti studi clinici hanno dimostrato che la combinazione di venetoclax e azacitidina è attiva direttamente sulle LSC di pazienti con AML precedentemente non trattati, portando a remissioni complete e durature per la maggior parte dei pazienti. È importante sottolineare che le LSC derivate da pazienti recidivanti mostrano un profilo metabolico più complesso e sono meno sensibili al trattamento con venetoclax e azacitidina. Questi dati indicano che il targeting metabolico delle LSC è una strategia terapeutica promettente, ma che tali approcci devono essere adattati alle proprietà metaboliche delle LSC che insorgono durante il corso della terapia.

A cura della Prof.ssa

Arianna Bellucci

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

Titolo articolo

Anle138b Modulates alpha-Synuclein Oligomerization and Prevents Motor Decline and Neurodegeneration in a Mouse Model of Multiple System Atrophy

Autori

Heras-Garvin A, Weckbecker D, Ryazanov S, Leonov A, Griesinger C, Giese A, Wenning GK, Stefanova N.

Nome rivista

Movement Disorders

Anno

2018

Volume

[Epub ahead of print]

Pubmed ID/DOI

PMID: 30452793/ doi: 10.1002/mds.27562

Link<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.27562>**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

In questo studio Heras-Garvin e collaboratori hanno valutato l'effetto del trattamento con anle138b, una piccola molecola che funziona da modulatore di oligomeri proteici, in un modello murino di atrofia multisistemica. In particolare, topi transgenici della linea PLP-alpha-syn di 2 mesi, che overesprimono la forma umana wild type di alpha-sinucleina sotto la guida del promotore oligodendrocita-specifico per la proteina proteolipidica, sono stati trattati per 4 mesi con pellets di controllo o supplementati con 0.6g o 2 g per kg o di cibo di anle 138b. Alla fine del trattamento i topi sono stati sottoposti al *challenging beam test* per valutarne le *performance* motorie e successivamente sacrificati per i successivi studi di immunoistochimica accoppiata ad analisi d'immagine e di biologia molecolare. I risultati presentati dagli autori mostrano che il trattamento con entrambe le dosi di anle138b era in grado di correggere in maniera analoga le disfunzioni motorie dei topi PLP-halphasyn. Anle138b era inoltre in grado di contrastare la perdita di neuroni dopaminergici nella pars compacta della sostanza nera, nonché di ridurre in maniera significativa la formazione di oligomeri di alpha-syn e di inclusioni gliali citoplasmatiche e l'attivazione microgliale che si osservavano negli animali trattati con pellets di controllo. Queste osservazioni supportano ulteriori studi clinici atti a valutare il profilo farmacocinetico e l'efficacia clinica di anle138b in pazienti affetti da atrofia multisistemica.

Opinione

L'atrofia multisistemica è un disordine neurodegenerativo a sintomatologia motoria la cui eziopatogenesi è ad oggi ancora in larga parte sconosciuta. Dal punto di vista neuropatologico, oltre a presentare una marcata degenerazione neuronale a carico striatonigrale o olivopontocerebellare e gliosi, i cervelli dei pazienti affetti da questa malattia sono caratterizzati dalla presenza di inclusioni oligodendrogliali citoplasmatiche costituite principalmente da una proteina neuronale: l'alpha-sinucleina. Anche se non è ancora chiaro come l'alpha-sinucleina riesca ad essere trasmessa dai neuroni agli oligodendrociti e possa formare le inclusioni gliali citoplasmatiche, numerose evidenze sperimentali supportano che il suo accumulo in questi depositi giochi un ruolo causale nel processo di neurodegenerazione. I risultati di questo lavoro, oltre a confermare i dati di precedenti studi che supportano l'effetto inibitorio dell'anle138b sulla formazione di aggregati proteici e la sua azione *disease modifying* in modelli sperimentali di malattia di Parkinson e di malattie prioniche, confermano che nei pazienti affetti da atrofia multisistemica la formazione di aggregati insolubili di alpha-sinucleina negli oligodendrociti è funzionale alla perdita neuronale ed all'induzione della microglia.

A cura del Dott.

Vincenzo Brancaleone
(Università della Basilicata; Dipartimento di Scienze)

Titolo articolo

Formyl peptide receptor activation inhibits the expansion of effector T cells and synovial fibroblasts and attenuates joint injury in models of rheumatoid arthritis

Autori

D Odobasica, Y Jia, W Kao, H Fan, X Wei, R Gu, D Ngo, AR Kitching, SR Holdsworth, EF Morand, YH Yang

Nome rivista

Int. Immunopharmacol.

Anno

2018

Volume

61

DOI

10.1016/j.intimp.2018.05.028

Link

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156757691830239X?via%3Dihub>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Lo studio in oggetto ha come obiettivo quello di valutare il ruolo dell'attivazione del recettore FPR2 in un modello di artrite attraverso l'utilizzo dell'agonista Cpd43. Gli autori hanno usato dei modelli in vivo, inducendo l'artrite da collagene e da adiuvante, in cui evidenziano come il Cpd43, agonista FPR1/2, sia in grado di ridurre la severità dell'artrite in entrambi i modelli animali. In particolare, è di assoluta importanza la capacità del Cpd43 nel ridurre la proliferazione dei linfociti CD4 ma anche nell'incrementare la produzione di citochine ad azione protettiva, come ad esempio IFN γ , nel modello di artrite da collagene. I dati mostrati per il modello di artrite da adiuvante, indicano che la somministrazione di Cpd43 determina un aumento di IL4 e IL2, oltre ad avere un'azione proapoptotica che si evidenzia a livello dei linfociti CD4. Un elemento comune nell'azione di Cpd43 in entrambi i modelli di artrite si evidenzia con l'aumento di IL17A. Lo studio evidenzia il ruolo centrale di FPR2, in quanto l'utilizzo di un antagonista selettivo (WRWWW) per FPR2 determina una significativa abrogazione degli effetti di Cpd43.

Opinione

Lo studio eseguito mostra il ruolo centrale del recettore FPR2 nei meccanismi infiammatori ed immunitari, soprattutto per quanto riguarda i processi di attivazione da parte dei suoi agonisti endogeni (Annessina A1, LXA₄) ed esogeni (Cpd43). L'importanza dei dati mostrati in questo studio è legata alla capacità di modulazione della risposta artrogena attraverso l'utilizzo degli agonisti del recettore FPR2, che possono quindi rappresentare potenziali farmaci in grado di ridurre la severità del danno tissutale nonché l'azione patogenica dei linfociti CD4 e quindi dell'immunità adattativa.

A cura del Dott.

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

Titolo articolo

Microbiota-Induced TNF-like Ligand 1A Drives Group 3 Innate Lymphoid Cell-Mediated Barrier Protection and Intestinal T Cell Activation during Colitis

Autori

Castellanos JG, Woo V, Viladomiu M, Putzel G, Lima S, Diehl GE, Marderstein AR, Gandara J, Perez AR, Withers DR, Targan SR, Shih DQ, Scherl EJ, Longman RS

Nome rivista

Immunity

Anno

2018

Volume

S1074-7613(18)30479-5

Pubmed ID/DOI

10.1016/j.immuni.2018.10.014

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Precedenti studi genetici hanno evidenziato una correlazione tra i polimorfismi TNFSF15, la sua proteina *protein TNF-like ligand 1A* (TL1A) con le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). Tuttavia, il ruolo funzionale di TL1A nella fisiopatologia delle MICI resta poco noto.

Castellanos et al. hanno evidenziato che il microbiota è in grado di indurre l'espressione di TL1A, la quale, almeno nella fase acuta della colite, svolge un ruolo protettivo stimolando la produzione di interleuchina 22 da parte delle cellule ILC3 (cellule linfoidi innate).

Tuttavia, nella fase cronica della colite sperimentale è stato osservato che TL1A, promuovendo l'espressione di OX40L da parte delle cellule ILC3, determina l'attivazione delle cellule T antigene-specifiche coinvolte in maniera critica nel mantenimento del processo flogistico.

Opinione

Complessivamente i risultati ottenuti nel presente studio identificano un ruolo per ILC3 nell'attivazione delle cellule T intestinali, rivelando un ruolo centrale per TL1A nel promuovere l'immunità enterica in presenza di colite sperimentale.

A cura della Dott.ssa

Emma Mitidieri
(Università di Napoli, Federico II; Dipartimento di Farmacia)

Titolo articolo

Effects of dietary supplementation with creatine on homocysteinemia and systemic microvascular endothelial function in individuals adhering to vegan diets

Autori

Van Bavel D, de Moraes R, Tibirica E

Nome rivista

Fundamental & clinical pharmacology

Anno

2018

Volume

38

Pubmed ID/DOI

doi: 10.1111/fcp.12442.

PMID: 30506745

Link

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30506745>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

In questo studio viene valutato l'effetto della creatina (CrS) sui livelli circolanti di omocisteina in soggetti vegani. Le diete vegane, caratterizzate dall'assenza di qualsiasi prodotto animale, possono avere effetti positivi a lungo termine sulla salute. Infatti, rispetto agli onnivori, l'incidenza di malattie cardiovascolari e di diabete di tipo 2 è significativamente inferiore nei vegani, che hanno generalmente indice di massa corporea inferiore e presentano livelli di colesterolo totale ed LDL nonché pressione sanguigna moderatamente inferiore.

Tuttavia, i vegani presentano diverse carenze di micronutrienti. Infatti, l'eliminazione di tutti i prodotti animali dalla dieta aumenta il rischio di carenze di vitamina B-12 e vitamina D, così come quello dei livelli ematici di ferro e zinco. Come è ben noto, la carenza di vitamina B-12 rappresenta una delle cause di iperomocisteinemia (H-Hcy), un fattore di rischio per malattie neurologiche e cardiovascolari. E' stato dimostrato che nel ratto l'integrazione di CrS riduce i livelli ematici di omocisteina, migliorando la funzione endoteliale vascolare. Di contro, alcuni studi sull'uomo suggeriscono che l'integrazione con CrS non altera la reattività vascolare, ma invece causa un aumento significativo dell'omocisteina sierica in soggetti normo-omocisteinemicici (N-Hcy). Pertanto, gli autori hanno valutato l'effetto di CrS sulla microcircolazione sistemica e sui livelli plasmatici di omocisteina in soggetti vegani. Lo studio è stato effettuato su 49 volontari vegani divisi in due gruppi: il primo (n=31) è stato trattato con 5 g di creatina monoidrato al giorno per tre settimane, ed il secondo (n = 18) con il placebo. Gli autori hanno osservato che il trattamento con CrS riduceva chiaramente i livelli plasmatici di omocisteina e aumentava quelli di acido folico. CrS ha inoltre indotto un aumento significativo della massa corporea e dei livelli plasmatici di creatinina che possono essere correlati all'aumento intracellulare dell'osmolarità a causa della ritenzione idrica cellulare e della degradazione metabolica della creatina, rispettivamente. Inoltre, dopo il trattamento con CrS è stato osservato un aumento della densità capillare cutanea sia in individui N-Hcy e che H-Hcy oltre che un'aumentata vasodilatazione microvascolare cutanea in nei soggetti vegani H-Hcy ma non nei soggetti vegani N-Hcy.

Opinione

La somministrazione di CrS potrebbe rappresentare una nuova strategia per ridurre i livelli plasmatici di omocisteina ed aumentare quelli di acido folico, migliorando così la permeabilità vascolare, non solo in soggetti vegani ma in generale in pazienti affetti da HHcy.

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 (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 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.