



## Newsletter numero 61 – Novembre 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

- Memory deficits induced by chronic cannabinoid exposure are prevented by adenosine A2AR receptor antagonism (*Neuropharmacology 2019*)
- The NMDA receptor activation by D-serine and glycine is controlled by an astrocytic Phgdh-dependent serine shuttle (*PNAS 2019*)
- Beta-Arrestin 2 mediates arginine vasopressin-induced IL-6 induction via the ERK1/2-NF-kb signal pathway in murine hearts (*Acta Pharmacologica Sinica 2019*)
- A Novel Mechanism of Sildenafil Improving the Excessive Proliferation and H2S Production in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells (*J Cardiovasc Pharmacol 2019*)
- Resolvin D4 attenuates the severity of pathological thrombosis in mice (*Blood 2019*)
- Development of combination therapies to maximize the impact of KRAS-G12C inhibitors in lung cancer (*Science Translational Medicine 2019*)
- BRG1 attenuates colonic inflammation and tumorigenesis through autophagy-dependent oxidative stress sequestration (*Nature Communications 2019*)
- Maresin 1 induces a novel pro-resolving phenotype in human platelets (*J Thromb Haemost 2017*)

**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. Luca Antonioli (Università di Pisa), Prof.ssa Arianna Bellucci (Università 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 Federico II), Dott.ssa Emma Mitidieri (Università di Napoli

Federico II), Dott.ssa Barbara Rinaldi (Università della Campania Luigi Vanvitelli),

Prof.ssa Patrizia Romualdi (Università di Bologna),

**A cura della Prof.ssa**

Patrizia Romualdi

(Università di Bologna; Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie)

**Titolo articolo**Memory deficits induced by chronic cannabinoid exposure are prevented by adenosine A<sub>2A</sub>R receptor antagonism**Autori**

Mouro FM, Köfalvi A, André LA, Baqi Y, Müller CE, Ribeiro JA, Sebastião AM

**Nome rivista**

Neuropharmacology

**Anno - Volume**

2019 - 155

**Pubmed ID/DOI**DOI: [org/10.1016/j.neuropharm.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.05.003)**Link**<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390819301534?via%3Dihub>**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

I pazienti sottoposti a terapie basate sulla *cannabis* sono solitamente esposti cronicamente ai cannabinoidi. Il trattamento cronico con l'agonista del recettore cannabinoide WIN 55,212-2 influenza il metabolismo cerebrale e modifica le funzioni di connettività neuronale tra le aree responsabili della memoria e dell'apprendimento. E' di fondamentale importanza, quindi, identificare strategie per ridurre gli effetti collaterali negativi delle terapie con cannabinoidi. In precedenza, è stato dimostrato che un singolo trattamento con il cannabinoide sintetico WIN 55,212-2 ha un effetto negativo sulla memoria di riconoscimento, un effetto mediato dal recettore 1 dei cannabinoidi (CB<sub>1</sub>R) e cancellato dalla concomitante somministrazione di antagonisti del recettore adenosina A<sub>2A</sub> (A<sub>2A</sub>R). Lo scopo del presente studio è valutare se anche il deficit di memoria indotto dall'esposizione cronica a WIN 55,212-2 possa essere cancellato o modulato dall'antagonismo A<sub>2A</sub>R. I dati dello studio dimostrano che la somministrazione cronica di KW-6002 (istradefillina, un antagonista A<sub>2A</sub>R) nei topi è in grado di invertire i deficit di memoria (valutati attraverso il *Novel Object Recognition Test*) indotti dall'esposizione cronica ai cannabinoidi. La *Long Term Potentiation* dei potenziali sinaptici registrati dall'area CA1 dell'ippocampo sono alterati dal WIN 55,212-2, un effetto parzialmente contrastato dall'antagonista A<sub>2A</sub>R SCH 58261. La somministrazione cronica di KW-6002 o WIN 55,212-2 non ha interessato il *binding* di A<sub>2A</sub>R o CB<sub>1</sub>R nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale. Questi risultati, che mostrano che l'antagonista di A<sub>2A</sub>R è in grado di invertire i deficit di memoria dopo somministrazione cronica di un cannabinoide, indicano i recettori dell'adenosina A<sub>2A</sub>R come possibili bersagli farmacologici per la gestione degli effetti collaterali delle terapie che coinvolgono l'attivazione dei recettori dei cannabinoidi.

**Opinione**

L'uso continuativo di *cannabis* è associato alla compromissione delle funzioni cognitive e della memoria, a maggiori probabilità di sviluppare disordini psichiatrici. Le terapie a base di *cannabis* sono state usate o proposte per diverse patologie: epilessie refrattarie alla terapia, sclerosi multipla, dolore cronico, malattie neurodegenerative. I principali problemi derivanti dalla terapia cronica con derivati della *cannabis* risiedono negli effetti collaterali a livello del sistema nervoso centrale. L'evidenza sperimentale, riportata nel presente studio, dell'efficacia degli antagonisti di A<sub>2A</sub>R nel contrastare gli effetti negativi dell'uso cronico di cannabinoidi sulla memoria, suggerisce un loro possibile utilizzo terapeutico

**A cura della**

Prof.ssa Arianna Bellucci

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

**Titolo articolo**

The NMDA receptor activation by D-serine and glycine is controlled by an astrocytic Phgdh-dependent serine shuttle

**Autori**

Neame S, Safory H, Radzishewsky I, Touitou A, Marchesani F, Marchetti M, Kellner S, Berlin S, Foltyn VN, Engelender S, Billard JM, Wolosker H.

**Nome rivista**

PNAS

**Anno**

2019

**Volume**

116

**Pubmed ID/DOI**

PMID: 31548413/ doi: 10.1073/pnas.1909458116

**Link**<https://www.pnas.org/content/116/41/20736>**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Neame e collaboratori hanno osservato che l'inibizione della 3-fosfoglicerato deidrogenasi (Phgdh) sopprime sia la sintesi de novo di L- che D-serina, nonché il potenziale sinaptico dei recettori NMDA (NMDAR) e la *long-term potentiation* (LTP) nelle sinapsi tra collaterale di schaffer e CA1 nell'ippocampo. Gli autori mostrano anche che la rimozione enzimatica di L-serina riduce anch'essa la LTP, suggerendo l'esistenza di un meccanismo "shuttle" di quest'ultima tra astrociti e neuroni che medierebbe la generazione del co-agonista D-serina nel neurone stesso. A supporto del fatto che i neuroni sono la principale fonte di sintesi per D-serina, hanno osservato che l'inibizione della serina racemasi (SR) nei neuroni glutammatergici abolisce la sintesi di D-serina in maniera analoga a quanto produce l'inibizione di Phgdh. Infine, utilizzando topi SR-ko gli autori mostrano che la glicina regola il metabolismo di D-serina attraverso un duplice meccanismo: un'inibizione tonica della SR mediata dalla glicina intracellulare e un rilascio transiente di D-serina mediato dal trasportatore Asc-1. Questi risultati dimostrano che la glicina funziona da regolatore metabolico di D-serina e che glicina e D-serina regolano l'attività dei NMDAR ippocampali mediante un meccanismo Phgdh-dipendente che coinvolge il passaggio di L-serina dall'astrocita al neurone.

**Opinione**

Questo studio dimostra l'esistenza di un *cross-talk* tra astrociti e neuroni che modula l'attività dei NMDAR. La rilevanza di questi risultati è principalmente correlata all'identificazione di una nuova azione regolatrice della glicina su NMDAR mediata dal controllo metabolico della produzione di D-serina a partire da L-serina a livello neuronale. Questa è relazionata all'esistenza un meccanismo "shuttle" della L-serina dall'astrocita al neurone, il quale è a sua volta sotto il controllo dell'attività di Phgdh astrocitaria.

**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**

Beta-Arrestin 2 mediates arginine vasopressin-induced IL-6 induction via the ERK1/2-NF-kb signal pathway in murine hearts

**Autori**

Sun SZ, Cao H, Yao N, Zhao LL, Zhu XF, Ni EA, Zhu Q, Zhu WZ.

**Nome rivista**

Acta Pharmacologica Sinica

**Anno**

2019

**Volume**

[Epub ahead of print]

**Pubmed ID/DOI**

10.1038/s41401-019-0292-y

**Link**

<https://www.nature.com/articles/s41401-019-0292-y>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

L'arginina vasopressina (AVP) è un importante mediatore secreto in risposta a un danno cardiaco e la sua attivazione induce la produzione di citochine pro-infiammatorie tra cui l'IL-6. E' ben noto il coinvolgimento del pathway della beta-arrestina nell'ipertrofia cardiaca e nell'apoptosi; pochi dati sono, invece, disponibili circa un suo ruolo nei processi infiammatori cardiaci. In questo lavoro, Sun e colleghi hanno investigato, in cuori di topo, gli effetti dell'AVP sulla produzione di IL-6 e, in particolare, sul coinvolgimento del pathway della beta-arrestina 2 in questo effetto.

I risultati ottenuti dimostrano che la somministrazione di AVP ai topi induce un'aumentata espressione di IL-6; il silenziamento o la delezione del gene della beta-arrestina 2 riduce la produzione AVP-mediata di IL-6, l'attivazione di NF-kB e la fosforilazione di ERK<sub>1/2</sub>; l'inibizione farmacologica di ERK<sub>1/2</sub> diminuisce l'attivazione AVP-mediata di NF-kB; il blocco del recettore V<sub>1A</sub> della vasopressina con uno specifico antagonista abolisce l'attivazione del pathway di NF-kB mediato da AVP sia in cuori di topo che in colture di fibroblasti cardiaci.

**Opinione**

I dati presentati in questo studio dimostrano che in condizioni di infiammazione cardiaca l'induzione dell'IL-6, da parte dell'arginina vasopressina, è mediata dal recettore V<sub>1A</sub> con l'attivazione del pathway beta-arrestina 2/ERK<sub>1/2</sub>/NF-kB. L'identificazione di questo pathway aggiunge importanti informazioni sulla comprensione dei meccanismi molecolari alla base di una condizione di infiammazione cardiaca come accade nello scompenso ma anche in situazioni generiche di stress cardiaco.

**A cura della**

Prof.ssa Roberta d'Emmanuele di Villa Bianca  
Università di Napoli, Federico II; Dipartimento di Farmacia

**Titolo articolo**

A Novel Mechanism of Sildenafil Improving the Excessive Proliferation and H<sub>2</sub>S Production in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells

**Autori**

Yao Z, Wang C.

**Nome rivista**

J Cardiovasc Pharmacol

**Anno - Volume**

2019 - 74

**Pubmed ID/DOI**

PMID: 31356554

DOI: 10.1097/FJC.0000000000000714

**Link**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31356554>

**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Lo squilibrio di mediatori vasoattivi, un'eccessiva proliferazione delle cellule muscolari lisce dell'arteria polmonare (PASMC), la perdita della funzionalità delle cellule endoteliali, accompagnata da una profonda vasocostrizione, sono alcuni dei fattori coinvolti nella patogenesi dell'ipertensione polmonare. In particolare, il rimodellamento vascolare è ritenuto essere una delle principali cause di iperplasia delle PASMC che culmina in una profonda vasocostrizione e/o nell'occlusione della vascolatura polmonare. Pertanto, agire sulla proliferazione cellulare potrebbe rappresentare un approccio terapeutico utile al fine di limitarne il rimodellamento.

In tale scenario, il presente studio dimostra il coinvolgimento dell'acido solfidrico (H<sub>2</sub>S) e *dei transient receptor potential cation channel V4* (TRPV4) nell'effetto vascolare ed antiproliferativo del sildenafil attualmente utilizzato nel trattamento dell'ipertensione polmonare, in PASMC di ratto.

Il trattamento delle PASMC di ratto con sildenafil incrementava sia la produzione di H<sub>2</sub>S in maniera concentrazione dipendente che l'espressione dei due enzimi maggiormente deputati alla sua biosintesi cistationina-beta sintasi (CBS) e cistationina- gamma liasi (CSE) ma non l'espressione del TRPV4. Il sildenafil riduceva in maniera significativa e concentrazione dipendente la proliferazione cellulare alterando l'espressione di proteine quali Bax e Bcl-2 e riducendo TGFbeta1 e BMP4 questi ultimi fortemente implicati nella patogenesi dell'ipertensione polmonare stessa. Sildenafil incrementava anche i livelli di calcio intracellulare indicando il coinvolgimento dei TRPV4 che a loro volta sono attivati da H<sub>2</sub>S. L'inibizione di CBS e CSE era in grado di revertire gli effetti mediati dal sildenafil indicando pertanto il coinvolgimento di H<sub>2</sub>S. In conclusione, il sildenafil riduce la proliferazione cellulare delle PASMC attraverso la produzione di H<sub>2</sub>S al di là del ben noto effetto di inibizione delle fosfodiesterasi-5.

**Opinione**

Tale studio consolida l'utilizzo del sildenafil nella terapia dell'ipertensione polmonare non solo per la sua attività vasodilatante ma anche per la sua attività antiproliferativa, evento quest'ultimo responsabile del *remodelling* vascolare. Su queste basi potrebbe essere utile coadiuvare la terapia con sildenafil con L-cysteina al fine di incrementare la produzione endogena di H<sub>2</sub>S.

**A cura del**

Dott. Vincenzo Brancaleone  
(Università della Basilicata; Dipartimento di Scienze)

**Titolo articolo**

Resolvin D4 attenuates the severity of pathological thrombosis in mice

**Autori**

D Cherpokova, CC Jouvène, S Libreros, E DeRoo, L Chu, X de la Rosa, P Norris, DD Wagner, CN Serhan

**Nome rivista**

Blood

**Anno**

2019

**Volume**

[Epub ahead of print]

**DOI**

10.1182/blood.2018886317

**Link**

<https://ashpublications.org/blood/article-lookup/doi/10.1182/blood.2018886317>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

La trombosi venosa profonda (TVP) è una patologia cardiovascolare con un forte impatto sulla qualità della vita. In questo studio, è stato utilizzato un approccio combinato per l'analisi lipidomica, basato sulla spettrometria di massa (LC-MS/MS). In particolare, sono stati studiati gruppi di mediatori endogeni specializzati ad azione prorisolutiva (SPM), valutando la loro biosintesi in condizioni proinfiammatorie e protrombotiche. La somministrazione di resolvina D4 (RvD4), una SPM che normalmente aumenta all'inizio fase risolutiva del trombo, riduceva significativamente la formazione dei trombi, e ciò si accompagnava ad una significativa riduzione del numero di neutrofili infiltrati, nonché ad un aumento dei monociti ad azione pro-risolutiva. Inoltre, la somministrazione di RvD4 determinava anche un aumento del numero di cellule in apoptosi precoce. Un altro dato rilevante è la capacità di RvD4 di promuovere la biosintesi di altre resolvine della serie D, che pure esercitano un'azione risolutiva sull'infiammazione.

Nel loro complesso questi dati mostrano che la somministrazione di SPM, in particolare RvD4, modula la gravità della trombosi a carattere infiammatorio in vivo e migliora la risoluzione del trombo.

**Opinione**

Lo studio in oggetto riporta come le piccole molecole lipidiche che favoriscono la risoluzione dell'infiammazione (SPMs) possano rappresentare un approccio terapeutico efficace in alcune gravi patologie che tendono alla cronicizzazione o che sono pericolose per la salute dei pazienti, come ad esempio la trombosi venosa profonda. In particolare, è da sottolineare il fatto che queste molecole siano comunque endogene e non vanno ad antagonizzare l'azione "positiva" del processo infiammatorio, ma bensì rappresentano un importante meccanismo di autoregolazione.

**A cura del**

Prof. Guido Bocci

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

**Titolo articolo**

Development of combination therapies to maximize the impact of KRAS-G12C inhibitors in lung cancer

**Autori**

Molina-Arcas M, Moore C, Rana S, van Maldegem F, Mugarza E, Romero-Clavijo P, Herbert E, Horswell S, Li LS, Janes MR, Hancock DC, Downward J.

**Nome rivista**

Science Translational Medicine

**Anno - Volume**

2019 - 11

**Pubmed ID/DOI**

PMID: 31534020 / 10.1126/scitranslmed.aaw7999

**Link**<http://stm.sciencemag.org/content/11/510/eaaw7999>**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

Il gene KRAS rappresenta un eccellente bersaglio terapeutico nel carcinoma del polmone, la cui più comune forma mutata può oggi essere bloccata usando inibitori specifici, ancora sperimentali, diretti contro la mutazione KRAS-G12C. Le cellule di adenocarcinoma polmonare che esprimono mutazioni a carico del gene KRAS hanno precedentemente mostrato una sensibilità selettiva all'inibizione della proteina chinasi MEK (*Mitogen-activated Protein Kinase Kinase*) e del *signalling* del recettore per il fattore di crescita insulino-simile di tipo 1 (IGF1R, *Insulin-like Growth Factor 1 Receptor*). Gli autori dimostrano in questo articolo che tale effetto è notevolmente potenziato dall'inibizione simultanea di mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) pur mantenendo la selettività per il genotipo KRAS mutato. L'inibizione combinata di mTOR, IGF1R e MEK blocca le principali vie di segnalazione necessarie alla sopravvivenza delle cellule KRAS mutate e produce una marcata regressione della massa tumorale in tre diversi modelli murini di carcinoma polmonare con mutazione KRAS. La sostituzione, in queste combinazioni, dell'inibitore di MEK con ARS-1620, inibitore selettivo della forma mutata KRAS-G12C, è associata ad una maggiore efficacia, specificità e tollerabilità. L'aggiunta di inibitori di mTOR e di IGF1R all'agente ARS-1620 migliora notevolmente l'efficacia di questo ultimo sulle cellule di carcinoma polmonare che esprimono la mutazione KRAS-G12C *in vitro* e nei modelli murini. Ciò fornisce una forte spinta per l'elaborazione di trattamenti di combinazione che migliorino l'impatto degli inibitori di KRAS-G12C, i quali sono attualmente parte di studi clinici.

**Opinione**

Le mutazioni nell'oncogene KRAS sono comuni in molti tipi di cancro, incluso il carcinoma del polmone. La combinazione di inibitori di MEK e di IGF1R risulta efficace nel carcinoma polmonare KRAS mutato, tuttavia alcune cellule tumorali riescono a sopravvivere anche a questo tipo di trattamento. Molina-Arcas e colleghi, attraverso una strategia di screening shRNA, sono riusciti ad identificare un'altra categoria di farmaci da poter aggiungere al regime terapeutico per migliorarne l'efficacia. Gli autori di questo articolo hanno quindi introdotto nella combinazione un inibitore della forma mutata di KRAS in sostituzione all'inibitore di MEK per ridurre la tossicità del trattamento. La triplice combinazione di farmaci così ottenuta ha mostrato risultati promettenti nei modelli murini, con miglioramenti in termini di efficacia e tollerabilità.

**A cura del**

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

**Titolo articolo**

BRG1 attenuates colonic inflammation and tumorigenesis through autophagy-dependent oxidative stress sequestration

**Autori**

Liu M, Sun T, Li N, Peng J, Fu D, Li W, Li L, Gao WQ

**Nome rivista**

Nature Communications

**Anno**

2019

**Volume**

10

**Pubmed ID/DOI**

10.1038/s41467-019-12573-z

**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

L'autofagia è una componente centrale delle risposte integrate allo stress cellulare che influenza diverse patologie infiammatorie, tra cui le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) e alcune neoplasie tra cui il cancro del colon-retto (CRC). Sebbene il meccanismo centrale all'autofagia sia stato caratterizzato, i meccanismi molecolari alla base della regolazione epigenetica dell'autofagia e il loro eventuale coinvolgimento nell'infiammazione colica, rimangono in gran parte scarsamente investigati. Gli autori del presente articolo evidenziano come BRG1, una subunità ad attività ATPasica del complesso di rimodellamento della cromatina SWI/SNF, sia indispensabile per l'omeostasi delle cellule epiteliali intestinali (IEC), rappresentando quindi un target interessante nel contesto della fisiopatologia delle MICI e del CRC. BRG1 svolge un'attività regolatrice chiave che nella trascrizione di alcune proteine chiave per la biogenesi dell'autofagosoma quali Atg16L1, Ambra1, Atg7 e Wipi2.

Un'alterata attività autofagica riscontrata in cellule epiteliali intestinali carenti di BRG1, si associa ad un'incrementata produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), risultando in un'alterazione nell'integrità della barriera.

**Opinione**

Complessivamente i risultati ottenuti nel presente studio evidenziano che BRG1 rappresenta un checkpoint autofagico, legato in maniera significativa all'insorgenza di colite, rappresentando quindi un potenziale bersaglio terapeutico per lo sviluppo di nuovi farmaci utili per il controllo delle MICI.



**A cura della**

Dott.ssa Emma Mitidieri  
(Università di Napoli Federico II; Dipartimento di Farmacia)

**Titolo articolo**

Maresin 1 induces a novel pro-resolving phenotype in human platelets

**Autori**

KL Lannan, SL Spinelli, N Blumberg and RP Phipps

**Nome rivista**

J Thromb Haemost

**Anno**

2017

**Volume**

15

**DOI**

10.1111/jth.13620

**Link**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5378657/pdf/nihms843035.pdf>

**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

**Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro**

La terapia antiplastrinica rappresenta un'importante svolta nella pratica medica ed è fondamentale per ridurre la probabilità di infarto del miocardio, di trombosi e di ictus. Tuttavia, le attuali terapie antiplastriniche, tra cui l'aspirina, aumentano il rischio di sanguinamento. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare il potenziale terapeutico dei mediatori specializzati della risoluzione (SPM) come nuovi agenti antiplastrinici. Tra i mediatori utilizzati in questo studio ci sono la lipoxina A4, le resolvine D1 e D2 e la maresina 1. I risultati ottenuti mostrano per la prima volta che le piastrine umane esprimono i recettori per SPM, in particolare GPR32 e ALX (noto anche come FPR2). Inoltre, risulta evidente come la maresina 1 regola in modo differenziato la funzione piastrinica: da un lato essa migliora l'aggregazione e la diffusione piastrinica, mentre dall'altro sopprime il rilascio di mediatori proinfiammatori e pro-trombotici.

**Opinione**

Il lavoro considerato illustra un duplice effetto delle SPM, in particolare della maresina 1 nella sua capacità di regolare la funzione piastrinica. In particolare, è di notevole interesse il fatto che la maresina 1 da un lato induca l'aggregazione piastrinica, mentre dall'altro sia in grado di ridurre il rilascio di mediatori proinfiammatori e protrombotici. Questo aspetto è di fondamentale importanza perchè lascia all'organismo la possibilità di rispondere ad uno stimolo, mentre l'intervento delle SPM in qualche modo mira a circoscrivere tale evento, mantenendolo nell'ambito di una risposta "normale" e controllata.

**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@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.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@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it).