



LA RICERCA FARMACOLOGICA ITALIANA OGGI

Giancarlo Pepeu

Paolo Preziosi



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

LA RICERCA

FARMACOLOGICA

ITALIANA

OGGI

Giancarlo Pepeu*

*PROFESSORE EMERITO,
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI FIRENZE

Paolo Preziosi**

**PROFESSORE EMERITO,
UNIVERSITÀ CATTOLICA
DEL SACRO CUORE DI ROMA

PAST PRESIDENTS DELLA SIF

Indirizzi:

*Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Scienza del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università degli Studi di Firenze,
Viale Pieraccini 6, 50139 Firenze, giancarlo.pepeu@unifi.it

**Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore,
Largo Francesco Vito 1, 00168 Roma, ppreziosi@rm.unicatt.it



INDICE

Premessa	5
Neurofarmacologia	9
Tossicomanie	31
Chemioterapia	35
Farmacologia cardiovascolare	43
Farmacologia del rene	49
Farmacologia clinica	55
Farmacologia gastrointestinale	61
Farmacologia respiratoria	63
Fitofarmacologia e nutraceutica di origine vegetale	65
Farmacologia dell'occhio	69
Farmaci antiossidanti	71
Farmaci antinfiammatori	73
Malattie rare e orfane	75
Tossicologia ed Ecotossicologia	77
Conclusioni	79



PREMESSA

La presente rassegna si propone di identificare e descrivere i temi e le linee della ricerca svolta dai farmacologi italiani nel corso dell'ultimo decennio, approfondendo in maniera analitica le ricerche degli anni 2013-2015, con lo scopo di fornire un quadro il più possibile aderente alla situazione attuale. L'indagine si basa sui risultati di un censimento, indetto dalla Presidenza della SIF, che ha raccolto 207 schede inviate da soci che lavorano nell'Università e in centri di ricerca dell'industria o in istituti di ricerca. A queste vanno aggiunte 52 schede inviate dall'IRCCS Mario Negri. Ad ogni scheda corrisponde un laboratorio con un gruppo di ricercatori, più o meno numeroso, variamente composto da docenti universitari, ricercatori, dottorandi e borsisti. Le informazioni riportate nelle schede sono state verificate e integrate con una ricerca su PubMed che ha permesso di aggiungere i lavori pubblicati dalla fine di marzo 2015 alla fine di giugno. È possibile che qualche ricercatore non abbia risposto al censimento, ma ciò non dovrebbe alterare il quadro di insieme. Relativamente poche schede sono state inviate dai soci che lavorano nei laboratori dell'industria farmaceutica, presumibilmente per esigenze istituzionali. La ricerca farmacologica italiana è stata censita in due volumi pubblicati dalla SIF negli anni 1987-1992, a cura di P. Preziosi, e negli anni 1993-1996 a cura di L. Annunziato. In essi erano state raccolte e catalogate le schede inviate dai soci contenenti gli argomenti di ricerca e le pubblicazioni più significative. Il presente lavoro non vuole essere una catalogazione ma un'analisi della ricerca, analoga a quanto scritto sulla Ricerca farmacologica italiana dal 1968 al 1990 (Pepeu, 2011) e vuole rappresentare orientamenti, quantità e, entro certi limiti, qualità della ricerca farmacologica italiana nel 75° anno dalla nascita della Società Italiana di Farmacologia. Nelle schede sono stati spesso inclusi anche lavori pubblicati in anni precedenti, fino al 2006. Questi lavori sono stati presi in considerazione solo per definire meglio gli argomenti di ricerca del gruppo di lavoro che ha inviato la scheda.

La vitalità della farmacologia italiana è stata dimostrata negli ultimi anni anche dalla pubblicazione di alcuni trattati di Farmacologia dovuti all'impegno di

molti soci. Ricordiamo il libro “Farmacologia – Principi di Base e Applicazioni terapeutiche” a cura di F. Rossi, V. Cuomo e C. Riccardi, Edizioni Minerva Medica, 2011; il “Trattato di Farmacologia” a cura di L. Annunziato e G. Di Renzo, Idelson-Gnocchi Ed., 2010; il volume “Farmacologia” – con sito WEB – a cura di S. Govoni, Editrice Ambrosiana 2014 e la “Farmacologia generale e molecolare” a cura di F. Clementi e G. Fumagalli, UTET, 2012 della quale vi è anche la edizione in inglese “General and molecular pharmacology”, Wiley, 2015.

Situazione attuale della Farmacologia Italiana

La maggior parte dei farmacologi italiani sono membri della SIF che conta oggi oltre 1500 soci. Di essi più di 800 sono nei ruoli dell’Università, distribuiti in 49 sedi diverse (Pepeu, 2015), gli altri lavorano nell’Università come dottorandi, borsisti e assegnisti (“precari” nella terminologia corrente), nei laboratori dei Centri del CNR, nell’industria e in alcuni Istituti di ricerca quali l’Istituto Mario Negri, l’Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l’Istituto Italiano di Tecnologia di Genova (IIT). La riorganizzazione dell’Università imposta dalla Legge 30 Dicembre 2010, n° 240 ha determinato una redistribuzione dei farmacologi universitari fra i nuovi dipartimenti nei quali essi sono in genere raccolti in sezioni o laboratori di farmacologia.

Numero dei lavori pubblicati dal 2013 al giugno 2015

L’esame delle schede e le ricerche su PubMed hanno consentito di raccogliere circa 2000 lavori pubblicati su riviste internazionali dai farmacologi che operano nell’Università, nei Centri del CNR, nell’industria, all’ISS, all’IIT negli anni 2013, 2014 e i primi 6 mesi del 2015. Ad essi vanno aggiunti oltre 500 lavori pubblicati dai ricercatori dell’Istituto Mario Negri nello stesso periodo di tempo. Il numero totale dei lavori è certamente approssimato per difetto perché la nostra ricerca mirava ad identificare e descrivere le linee di ricerca e non a contare i lavori. Non abbiamo molti termini di riferimento per dire se questo numero sia grande o piccolo. Tuttavia, nella Prefazione del volume sulla Ricerca Farmacologica Italiana negli anni 1993–1996, L. Annunziato informa che in quegli anni furono pubblicati più di 2000 lavori su riviste internazionali da circa 200 laboratori in un quadriennio, un numero comunque inferiore a quello che emerge da questa analisi quasi triennale. Ciò malgrado che negli ultimi anni le difficoltà economiche del Paese e la conseguente riduzione dei bilanci dell’Università stiano portando ad una riduzione dell’organico dei Dipartimenti e dei fondi per la ricerca.

Organizzazione della rassegna

Dei circa 2500 lavori raccolti ne sono stati citati solo 376, in particolare quelli di più evidente originalità, che meglio documentano l'attività del gruppo di ricerca che li ha pubblicati o sono il frutto di collaborazioni fra vari gruppi o con gruppi stranieri. Poiché i lavori sono citati con il nome del primo autore che non sempre è il responsabile del laboratorio, il nome di esso è stato riportato, quando è stato identificato, e indicata la sede universitaria, evitando però i lunghi nomi dei dipartimenti di appartenenza, facilmente reperibili dalla bibliografia. La rassegna è stata suddivisa in capitoli che rappresentano i principali settori della farmacologia. Non sempre è stato facile assegnare un lavoro ad uno specifico settore perché i loro confini non sono sempre evidenti. Ci assumiamo piena responsabilità di tutte le nostre scelte scusandoci sin d'ora delle inevitabili, involontarie omissioni ed errori.

Le ricerche svolte nei diversi dipartimenti dell'IRCCS Mario Negri sono state inserite in un paragrafo finale di ogni settore salvo che per la farmacologia nefrologica, la tossicologia ambientale e le malattie orfane che sono campi di ricerca peculiari al Mario Negri, ai quali sono stati dedicati specifici capitoli.

BIBLIOGRAFIA

- Pepeu G. La ricerca farmacologica italiana dal 1968 al 1990. Quaderni della SIF. 2011; VII: 26-33.

- Pepeu G. I farmacologi nell'Università Italiana. Quaderni della SIF 2015; XI: 18-20.



NEUROFARMACOLOGIA

Il campo che attrae il maggior interesse fra i farmacologi italiani è quello delle neuroscienze nel quale lavorano più di 60 gruppi di ricercatori, continuando una tradizione che era già stata messa in evidenza nell'analisi della ricerca farmacologica italiana dal 1968 al 1990 (Pepeu, 2011). La neurofarmacologia degli anni '90 era fortemente impegnata nello studio del ruolo dei neurotrasmettitori e dei loro meccanismi di trasduzione. È uno studio che prosegue ancora.

Trasmissione del segnale

Fra i neurotrasmettitori convenzionali il *glutammato* è studiato soprattutto nei laboratori di G. Bonanno, M. Marchi e Anna Pittaluga (Università di Genova), M. Popoli (Milano), F. Nicoletti (Roma), con particolare riguardo alle alterazioni della trasmissione glutammatergica nella depressione, nell'epilessia e ai possibili interventi terapeutici. Fra i lavori pubblicati da questi gruppi, quello di Treccani *et al.* (2014) sulla liberazione di glutammato indotta dallo stress è il frutto della collaborazione con numerosi laboratori italiani ed esteri. La modulazione della liberazione del *GABA* è studiata da Luca Raiteri (Università di Genova) (Romei *et al.*, 2015).

La *dopamina* è studiata nei laboratori di G. Di Chiara, W. Fratta, G. L. Gessa, F. Drago e M. Cosentino. I farmacologi dell'Università di Cagliari hanno una lunga tradizione nello studio dei meccanismi dopaminergici. Il loro ruolo nell'instaurarsi della tossicodipendenza e più in generale nel meccanismo della gratificazione è studiato nei laboratori di Di Chiara (Bassareo *et al.*, 2015) e di Fratta, in collaborazione con Gessa (Devoto *et al.*, 2014). Lo stesso problema è affrontato da Drago e collaboratori (Università di Catania) che studiano in particolare i recettori dopaminergici D3 (Leggio *et al.*, 2014). Cosentino (Università dell'Insubria) studia la presenza ed il ruolo dei recettori dopaminergici nei tessuti periferici e nella liberazione di mediatori dell'infiammazione, anche in collaborazione con ricercatori tedeschi (Capellino *et al.*, 2015).

I meccanismi di liberazione della *5-idrossitriptamina* e il ruolo suo e dei suoi recettori nel SNC sono studiati da R. Corradetti (Università di Firenze) con tecniche di elettrofisiologia, farmacogenetiche e comportamentali, anche in collaborazione con il Laboratorio Europeo di Biologia Molecolare di Montecitorio (Audero *et al.*, 2013; Mlinar *et al.*, 2015). La ricerca sull'*acetilcolina*, che ha avuto in passato diversi cultori in Italia, è rivolta attualmente allo studio dei recettori nicotinici, anche nel quadro della dipendenza da tabacco, e del ruolo del sistema colinergico nell'apprendimento e memoria. Gotti e collaboratori (Università di Milano) studiano la modulazione esercitata dai recettori nicotinici sulla liberazione di altri neurotrasmettitori (Pistillo *et al.*, 2015) e il loro ruolo nei processi cognitivi. La regolazione della liberazione di neurotrasmettitori, in particolare del glutammato, da parte dei recettori nicotinici è anche argomento di ricerca di Marchi *et al.* (2015) (Università di Genova) che proseguono lo studio delle interazioni fra i diversi neurotrasmettitori, a livello pre e postsinaptico, sulla scia del loro predecessore Maurizio Raiteri. Giovannini *et al.* (2015) (Università di Firenze) studiano i meccanismi molecolari attraverso i quali il sistema colinergico induce la formazione della memoria. Il ruolo di neurotrasmettitore dell'*istamina*, in particolare nell'amigdala e la sua funzione nella formazione della memoria di eventi emotivi, è stato studiato da P. Blandina (Università di Firenze), in collaborazione con studiosi brasiliani (Benetti *et al.*, 2015). L'*istamina* è anche, o forse prima di tutto, un autacoide coinvolto nei processi infiammatori e allergici studiati a livello centrale da Clara Ballerini *et al.* (2013) e Nicoletta Galeotti *et al.* (2013) (Università di Firenze) mentre Rosa e Fantozzi (2013) (Università di Torino) descrivono il ruolo dell'*istamina* nell'infiammazione neurogena.

Gli *endocannabinoidi* sono importanti messaggeri sinaptici retrogradi che hanno un ruolo nei processi cognitivi, nell'emotività e nella percezione del dolore. M. Pistis (Università di Cagliari) in collaborazione con ricercatori americani e ungheresi (Dudok, 2015), con l'impiego di tecniche di neuro immagine ad alta risoluzione, ha studiato il controllo della trasmissione GABAergica da parte dei cannabinoidi. Le azioni degli endocannabinoidi su memoria, emotività e processi cognitivi nella progenie sono stati studiati da V. Cuomo (Università di Roma Sapienza) (Morena *et al.*, 2014) in collaborazione con ricercatori americani e olandesi. Michela Matteoli (Università di Milano) ha studiato il complesso meccanismo della secrezione degli endocannabinoidi a livello sinaptico (Gabrielli *et al.*, 2015).

I complessi *meccanismi della neurotrasmissione* sono anche studiati nei laboratori di J. Meldolesi e Flavia Valtorta (Università Vita e Salute, San Raffaele, Milano). La comunicazione a breve e lunga distanza fra le cellule ed i problemi connessi sono stati oggetto di una recente rassegna di Cocucci e Meldolesi

(2015). Valtorta prosegue l'indagine dei meccanismi molecolari che regolano il ciclo delle vescicole sinaptiche (Verstegen *et al.*, 2014). La trasmissione per volume è studiata da Manuela Marcoli (Università di Genova) in collaborazione con H. Fuxe e L. F. Agnati (Fuxe *et al.*, 2015) ed il metabolismo dei sinaptosomi è studiato da R. F. Villa (Università di Pavia) (Ferrari *et al.*, 2015).

Malattie psichiatriche

Alterazioni nella comunicazione interneuronale a livello sinaptico o nella formazione dei circuiti neuronali sono ritenute essere un elemento patogenetico fondamentale nelle malattie psichiatriche e nell'epilessia. Fra le malattie psichiatriche, l'*ansia* è studiata da Carola Eva (Università di Torino) con particolare riguardo al ruolo del neuropeptide Y e dei suoi recettori (Longo *et al.*, 2014), mentre S. Maione (Seconda Università di Napoli) collabora, nell'ambito del Centro di Studio dei Cannabinoidi, CNR, Napoli, allo studio dei rapporti fra endocannabinoidi e ansia. L'interesse per i farmaci antipsicotici è limitato a pochi gruppi. Tanda *et al.* (2015) (Università di Cagliari) hanno confrontato l'effetto acuto di numerosi *antipsicotici* sulla liberazione di dopamina da diverse aree cerebrali con la tecnica della microdialisi e la farmacoepidemiologia e gli effetti collaterali degli antipsicotici sono studiati all'Università di Bologna (Piccinni *et al.*, 2015) e all'Università di Messina (Trifirò *et al.*, 2014). Maggiore è l'interesse per gli *antidepressivi* ed i meccanismi patogenetici della depressione. G. Calò e collaboratori (Università di Ferrara) studiano i rapporti fra depressione, infiammazione e il sistema nociceptina/orfanina (Medeiros *et al.*, 2015) e il possibile ruolo patogenetico della neuroinfiammazione nella depressione è stato studiato anche da Nicoletta Brunello (Alboni *et al.*, 2013). I rapporti fra stress, steroidi, BDNF, glutammato e alterazioni sinaptiche sono studiati da Calabrese *et al.* (2015), Nava *et al.* (2014) e Musazzi *et al.* (2013) all'Università di Milano. Maria Del Zompo (Università di Cagliari) ha collaborato ad estesi studi su scala nazionale sull'uso, efficacia e costo degli antidepressivi (Aguglia *et al.*, 2014). Aspetti clinici e farmacologici del *disturbo bipolare* sono oggetto di studio da parte di due gruppi di ricercatori dell'Università di Cagliari anche nell'ambito di importanti collaborazioni internazionali (Bauer *et al.*, 2014; Viswanath *et al.*, 2015).

Epilessia

Nel Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università di Catanzaro l'azione epilettogena e anti epilettogena di numerosi farmaci è studiata su un modello di epilessia con assenza nel ratto (Citraro *et al.*, 2015). Questo modello è stato

utilizzato anche da D'Amore *et al.*, (2015) (Università di Roma Sapienza) in collaborazione con ricercatori olandesi, per studiare il possibile effetto terapeutico di farmaci attivi sui recettori del glutammato. All'Università di Ferrara, Simonato *et al.* (2013) studiano la genetica dell'epilessia nell'uomo e nell'animale ed i meccanismi patogenetici, con particolare riguardo al ruolo del glutammato (Soukupova *et al.*, 2015). Le mutazioni genetiche nell'epilessia che interessano i canali per il K^+ sono studiate da M. Tagliatalata, nei laboratori di farmacologia dell'Università del Molise e dell'Università di Napoli Federico II (Miceli *et al.*, 2015). Nella patogenesi dell'epilessia possono esservi anche alterazioni genetiche che interessano le sinapsine, proteine coinvolte nell'estruzione delle vescicole sinaptiche. Queste alterazioni sono studiate in topi geneticamente modificati e nell'uomo all'Università Vita e Salute, San Raffaele, Milano da M. Giannandrea *et al.* (2013).

Malattie Neurodegenerative

Le malattie neurodegenerative, demenza di Alzheimer (AD), morbo di Parkinson (PD), sclerosi laterale amiotrofica e malattia di Huntington, sono campo di interesse di numerosi laboratori che spesso collaborano fra loro e con laboratori internazionali. Alto è l'interesse per la β -amiloide ($A\beta$), considerata un elemento patogenetico fondamentale della AD. Monica Di Luca (Università di Milano) prosegue lo studio degli enzimi responsabili del metabolismo della $A\beta$ (Marcello *et al.*, 2013) in condizioni patologiche e fisiologiche. Le alterazioni del segnale mediato dal Ca^{2+} causate dalla $A\beta$ nelle cellule gliali sono studiate all'Università del Piemonte Orientale da A. Genazzani (Grolla *et al.*, 2013). Marchi (Università di Genova), in collaborazione con Govoni (Università di Pavia), studia su sinaptosomi isolati l'effetto della $A\beta$ sulla liberazione di neurotrasmettitori (Olivero *et al.*, 2014). Luigia Trabace e collaboratori (Università di Foggia) studiano gli effetti biochimici e il deficit della memoria indotto da $A\beta$ in ratti normali e la riduzione di questi effetti ottenuta con la memantina, noto farmaco anti AD (Tucci *et al.*, 2014). Michela Matteoli (Università di Milano) studia, in collaborazione con altri laboratori, il danno neuronale indotto dall'interazione fra $A\beta$ e infiammazione cerebrale (Agosta *et al.*, 2014).

C. Mancuso e collaboratori (Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma) hanno studiato, in soggetti affetti da sindrome di Down e da AD, le alterazioni nella risposta allo stress ossidativo, importante elemento della patogenesi di queste malattie (Di Domenico *et al.*, 2015).

Possibili interventi terapeutici sono studiati su topi transgenici che sviluppano le alterazioni anatomopatologiche e funzionali dell'AD. All'Università di Modena e Reggio Emilia, Guarini e collaboratori studiano l'effetto protettivo della

melanocortina e suoi analoghi (Giuliani *et al.*, 2015). Fiorella Casamenti e collaboratori (Università di Firenze) nel corso di studi sul ruolo patogenetico di A β (Tatini *et al.*, 2013) e su farmaci potenzialmente utili nella terapia dell'AD hanno dimostrato l'efficacia dell'aglicone di oleoeuropeina, contenuto nell'olio di oliva, nel prevenire lo sviluppo delle lesioni anatomopatologiche in un modello murino di AD (Casamenti *et al.*, 2015).

Anche la patogenesi e la terapia del PD sono studiati da alcuni gruppi. Attivo in questo campo è il laboratorio di Micaela Morelli (Università di Cagliari) che tradizionalmente si occupa del sistema dopaminergico e del suo ruolo nella patogenesi del PD (De Luca *et al.*, 2014). I rapporti fra α sinucleina P, sinapsina e neuroni dopaminergici sono stati studiati da Arianna Bellucci e P. F. Spano (Università di Brescia) in collaborazione con studiosi di Cambridge, Firenze, Genova (Zaltieri *et al.*, 2015). M. Morari e collaboratori (Università di Ferrara) si occupano del problema delle discinesie in corso di terapia antiparkinson e del ruolo del glutammato (Paolone *et al.*, 2015). Patrizia Hrelia e G. Cantelli Forti (Università di Bologna) hanno studiato l'effetto neuroprotettivo di alcune sostanze di origine vegetale in un modello murino di Parkinson (Morroni *et al.*, 2014).

Diversi lavori dimostrano l'esistenza di reti di collaborazioni, presumibilmente sorte nell'ambito di progetti nazionali di ricerca, che studiano contemporaneamente più malattie neurodegenerative. Un esempio sono i laboratori di R. Nisticò e F. Nicoletti (Università di Roma Sapienza) in collaborazione con l'IRCSS Fondazione Santa Lucia, Roma, che si occupano di PD e sclerosi multipla (Nisticò *et al.*, 2013; Mango *et al.*, 2014).

Sclerosi multipla e AD sono caratterizzate da *infiammazione cerebrale* e di conseguenza da attivazione funzionale delle *cellule gliali*. Molti fattori sono in gioco nell'induzione dell'infiammazione cerebrale: l'istamina, attraverso recettori H₄, come dimostrato da P. Blandina ed Emanuela Masini (Università di Firenze) (Ballerini *et al.*, 2013), le prostaglandine la cui produzione nella microglia è regolata da recettori purinergici come dimostrato da Giusti (Università di Padova) (Facci *et al.*, 2014), laddove Maria Pia Abbracchio ha visto che le purine regolano anche gli astrociti (Boccazzi *et al.*, 2014). La gliosi che compare nei modelli di AD è studiata da Steardo (Università di Roma Sapienza) che ha dimostrato che la somministrazione di palmitoiletanolamide attenua l'attivazione gliale e il deficit cognitivo indotto da A β nel ratto (Scuderi *et al.*, 2014). G. Mannaioni (Università di Firenze), in collaborazione con ricercatori sudcoreani e americani (Park *et al.*, 2015), ha dimostrato che la plasticità sinaptica può essere modulata da glutammato liberato dagli astrociti, confermando precedenti osservazioni, fatte anche con l'uso dell'optogenetica, su un ruolo degli astrociti nella trasmissione nervosa.

Sempre nel campo delle malattie neurodegenerative, la patogenesi della malattia di Huntington (HD) è oggetto di studio da parte del gruppo diretto da Elena Cattaneo (Università di Milano) che ha recentemente dimostrato un'alterazione del metabolismo del colesterolo negli astrociti nel cervello di pazienti affetti da questa malattia neurodegenerativa (Valenza *et al.*, 2015). Patrizia Popoli (Istituto Superiore di Sanità, Roma) ha osservato che in un modello animale di HD vi è una profonda alterazione nell'espressione, nella funzione e nella risposta farmacologica dei recettori A_1 dell'adenosina (Ferrante *et al.*, 2014).

Due gruppi studiano la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) su modelli murini: Patrizia Popoli (Istituto Superiore di Sanità), in collaborazione con l'Istituto di Biologia Molecolare e Neurobiologia del CNR, Roma e la Fondazione Santa Lucia, ha esaminato la possibilità di intervenire in questa patologia agendo su recettori purinergici (Apolloni *et al.*, 2014) e all'Università di Genova, in collaborazione con l'IIT, vengono studiate le alterazioni dell'esocitosi e del traffico sinaptico in questa malattia (Milanese *et al.*, 2015).

Purine

Le purine, dall'adenosina all'ATP, sono sostanze che esercitano molte funzioni sia nel sistema nervoso centrale che nei tessuti periferici e hanno numerosi cultori fra i farmacologi italiani che fanno parte della sezione italiana del "Purine Club". Abbiamo già citato i lavori sulle purine di Apolloni *et al.* (2014), Boccazzi *et al.* (2014) e Ferrante *et al.* (2014). Un'estesa rassegna sul recettore A_3 dell'adenosina, nella quale riassume il contributo da lui portato alla ricerca in campo purinergico, è stata pubblicata da Borea *et al.* (2015) (Università di Ferrara). Numerose ricerche, in parte già citate (Facci *et al.*, 2014), sono state dedicate allo studio dell'interazione fra purine e cellule non neuronali, in particolare gliali. Felicita Pedata e collaboratori (Università di Firenze) hanno esaminato il ruolo dell'adenosina nella maturazione dei precursori degli oligodendrociti (Coppi *et al.*, 2015) e l'azione neuroprotettiva delle purine nell'ipossia cerebrale (Maraula *et al.*, 2014). Maria Pia Abbracchio (Università di Milano) studia il ruolo dei recettori P2Y nell'attivazione delle cellule gliali e nell'allodinia (Magni *et al.*, 2015) e nel laboratorio di S. Maione è stata studiata l'espressione dei recettori A_{1A} nella microglia e il loro possibile ruolo nella regolazione nocicettiva (Luongo *et al.*, 2014). La molteplicità delle funzioni dei recettori A_1 è confermata anche dalle ricerche di Renata Ciccarelli sulla trasformazione in senso osteogenico delle cellule staminali della polpa dentaria (D'Alimonte *et al.*, 2013).

Meccanismi del dolore e Farmaci analgesici

I meccanismi patogenetici del dolore, nelle sue diverse forme, e i trattamenti analgesici sono oggetto di studio da parte di diversi laboratori. I rapporti fra dolore neuropatico e sistema cannabinoide sono studiati nel laboratorio di S. Maione, anche in collaborazione con ricercatori fiorentini e di Messina (Di Cesare Mannelli *et al.*, 2015). A Maione e collaboratori si deve anche lo studio delle proprietà analgesiche di modulatori negativi dei recettori GLUR7 per il glutammato (Palazzo *et al.*, 2015). Nel laboratorio di P. Geppetti (Università di Firenze) è stato dimostrato, in collaborazione con ricercatori di Ferrara e di università brasiliane, che i recettori TRPA1 hanno un ruolo nel dolore neuropatico (Pinheiro *et al.*, 2015) e nell'azione analgesica del dipirone e dei derivati pirazolonici (Nassini *et al.*, 2015). Tagliatalata e collaboratori hanno studiato le interazioni fra recettori PPAR α e recettori TRPV1 in funzione dello sviluppo di nuovi analgesici (Ambrosino *et al.*, 2014). G. Bagetta (Università della Calabria, Rende), in collaborazione con ricercatori di altre università italiane, ha valutato la comparsa ed il ruolo dell'autofagia nel midollo spinale in un modello animale di dolore neuropatico (Berliocchi *et al.*, 2015). Borea ha studiato l'azione antinocicettiva di un agonista dei recettori CB₂ in modelli di dolore infiammatorio cronico (Vincenzi *et al.*, 2013) e il coinvolgimento di recettori per l'adenosina. Il ruolo dei recettori P₂X₃ per l'ATP nella nocicezione e come bersaglio di farmaci analgesici è stato esaminato da A. Nistri (SISSA, Trieste) (Giniatullin e Nistri, 2013), mentre un ligante del recettore I₂ dell'imidazolina, con spiccate proprietà analgesiche, è studiato nei laboratori della Rottapharm, Monza (Lanza *et al.*, 2014). I determinanti genetici nella risposta all'interruzione dei farmaci nella cefalea da abuso di analgesici sono stati studiati da P. L. Canonico e collaboratori (Cargnin *et al.*, 2014). I lavori di S. Spampinato e di Patrizia Romualdi (Università di Bologna) ci ricordano che gli oppioidi e i loro recettori rimangono sempre fondamentali per il controllo del dolore (Spampinato, 2015; Caputi, 2015).

Ictus

L'ictus è una delle principali cause di morte e di disabilità cronica e la ricerca di terapie preventive e di riduzione del danno post-ischemico è perseguita da numerosi ricercatori in Italia. Una rassegna sull'argomento è stata recentemente pubblicata da Moretti *et al.* (2015) (Università di Pavia). L. Annunziato ed il suo gruppo di ricerca all'Università di Napoli Federico II hanno studiato il ruolo dello scambiatore NCX e sue isoforme nel SNC inclusa la regolazione epigenetica (Formisano *et al.*, 2015) nell'ambito dei

meccanismi molecolari attivati dall'ischemia cerebrale (Sisalli *et al.*, 2015; Secondo *et al.*, 2015), con l'obiettivo di identificare interventi che possano offrire terapie innovative. Il ruolo degli scambiatori ionici ha interessato anche S. Amoroso (Università Politecnica delle Marche) (Magi *et al.*, 2013). Moroni e collaboratori (Università di Firenze) studiano l'efficacia degli inibitori della poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP) nel ridurre il danno e la morte cellulare causate dall'ischemia (Gerace *et al.*, 2015) e sempre all'Università di Firenze, Felicita Pedata ha raccolto in una recente rassegna i numerosi lavori suoi e dei suoi collaboratori sul ruolo dei recettori per l'adenosina nell'ischemia cerebrale (Melani *et al.*, 2014).

Un aspetto particolare dell'ipossia cerebrale è l'ischemia-ipossia perinatale. W. Balduini (Università di Urbino) ha studiato in ratti neonati l'effetto protettivo della melatonina ed il suo meccanismo (Carloni *et al.*, 2014)

Lesioni spinali

Le lesioni spinali di natura traumatica o non traumatica sono un'altra patologia neurologica che causa frequentemente una disabilità devastante. In Italia alcuni gruppi di farmacologi si sono posti l'obiettivo di trovare i mezzi per ridurre il danno cellulare indotto dal trauma e facilitare la riparazione. A. Nistri (SISSA, Trieste) ha sviluppato un metodo *in vitro* per studiare le conseguenze cellulari delle lesioni spinali (Mladinic e Nistri, 2013) e studia la possibilità di attivare cellule staminali di origine ependimale per riparare la lesione (Mladinic e Nistri, 2015). Nel laboratorio di Anna Maria Di Giulio e A. Gorio (Università di Milano) viene studiata la possibilità di attenuare il danno spinale e facilitare il recupero funzionale mediante il trapianto di cellule neuronali che esprimono eritropoietina (Carelli *et al.*, 2015). L'efficacia della eritropoietina nell'attenuare i danni da lesione spinale è stata confrontata con quella del metilprenisolone da Gorio in collaborazione con l'Unità Spinale dell'Ospedale Niguarda (Milano) (Costa *et al.*, 2015).

La possibilità di utilizzare anticorpi monoclonali per controllare le cellule B e ridurre il danno spinale è stata studiata da S. Cuzzocrea (Università di Messina) e collaboratori in un modello di trauma spinale nel topo (Esposito *et al.*, 2015).

Malattie dei muscoli

Le malattie dei muscoli sono in genere considerate una parte della neurologia e per questo le trattiamo nell'ambito della neurofarmacologia. Diana Conte Camerino e collaboratori (Università di Bari) studiano da molti anni i mecca-

nismi molecolari coinvolti nella patogenesi delle malattie dei muscoli (Portaro *et al.*, 2015) e i possibili interventi farmacologici (Desaphy *et al.*, 2014). E. Ongini (Nicox, Milano), in collaborazione con ricercatori americani, ha dimostrato che un farmaco antiinfiammatorio e donatore di NO migliora la funzione muscolare in un modello murino di distrofia muscolare di Duchenne (Uaesoontrachoon *et al.*, 2014).

Neuroendocrinologia

L'influenza degli estrogeni sul sistema dopaminergico è stata studiata da Adriana Maggi in collaborazione con ricercatori di Camerino e Chieti (Nasuti *et al.*, 2014). Alessandra Concas (Università di Cagliari) studia nel ratto il ruolo dell'allopregnenolone, un neurosteroido che influenza il comportamento e i cui livelli sono modificati da trattamenti farmacologici, ad esempio con anticoncezionali (Santoru *et al.*, 2014).

La regolazione neuro umorale dell'*appetito*, anche in rapporto con la risposta allo stress, è studiata all'Università di Camerino da C. Cifani in collaborazione con R. Ciccocioppo (Micioni Di Bonaventura, *et al.*, 2014) e da M. Vacca (Università di Chieti) (Brunetti *et al.*, 2014).

Il contributo dell'IRCCS Mario Negri

Fino dalla sua fondazione l'IRCCS Mario Negri ha condotto ricerche nel campo della neurofarmacologia e ha portato importanti contributi sia nel campo della ricerca di base che nella terapia di importanti patologie.

R. W. Invernizzi e collaboratori hanno studiato i circuiti monoaminergici coinvolti nell'attenzione ed esecuzione (Carli e Invernizzi, 2014) e il nuovo antipsicotico cariprazina nella terapia della schizofrenia (Caccia *et al.*, 2013). Franchi *et al.* (2013) hanno richiamato l'attenzione sui rapporti fra impiego di antipsicotici ed eventi cerebrovascolari nelle persone anziane concludendo che un aumento del rischio si osserva solo nei pazienti trattati con antipsicotici tipici; Pasina *et al.* (2013) riportano i risultati di uno studio su 1350 pazienti anziani sulla compromissione dei processi cognitivi e dello stato funzionale causata da farmaci anticolinergici. Numerose indagini sono state rivolte alla demenza di Alzheimer e patologie correlate (malattia di Creutzfeldt Jacob, patologie prioniche). Sono state esaminate le differenze nel genoma di pazienti affetti da Alzheimer che rispondono o non rispondono alla terapia con inibitori delle colinesterasi (Martinelli-Boneschi *et al.*, 2013) e l'IRCCS Mario Negri ha partecipato al protocollo europeo sull'uso della nilvadipina (NILVAD) nelle forme di Alzheimer lievi-moderate (Lawlor *et al.*, 2014). Micotti *et al.* (2015)

hanno sviluppato un metodo di risonanza magnetica applicabile agli animali da laboratorio e dimostrato la comparsa di atrofia striatale ed entorinale in modelli di Alzheimer nel topo simile a quella rilevata nei soggetti colpiti da Alzheimer. Alcuni nuovi trattamenti terapeutici della malattia di Alzheimer sono stati oggetto di studi. Fra di essi, lo sviluppo di liposomi che penetrano nel cervello e sono in grado di ridurre il carico di β -amiloide e migliorare la memoria in un modello murino di Alzheimer (Balducci *et al.*, 2014); in collaborazione con l'IIT e l'Università di Torino sono state sintetizzate nuove tio-carbocianine donatrici di NO capaci di inibire l'aggregazione della β -amiloide (Chegaev *et al.*, 2015). In collaborazione con l'Università di Milano e diversi laboratori stranieri, i ricercatori del Mario Negri hanno partecipato alla sintesi della ^{18}F -curcumina per la visualizzazione delle placche di β -amiloide (Rokka *et al.*, 2014). Infine, hanno collaborato ad uno studio internazionale sulla efficacia della doxiciclina nella malattia di Creutzfeld-Jacob che non ha avuto esito positivo (Haik *et al.*, 2014).

Lo scanning epitopico ha permesso di indicare differenze strutturali in proteine cerebrali prioniche mutanti monomeriche ed aggregate responsabili di malattie prioniche genetiche (Tapella *et al.*, 2014). Biasini *et al.* (2013) hanno rilevato in neuroni in coltura e fettine cerebrali come una proteina prionica mutante possa indurre anormali correnti ioniche e sensibilizzare i neuroni alla eccitotossicità da glutammato.

Valentina Bonetto e collaboratori sono attivi nel campo della sclerosi laterale amiotrofica come documentato dal lavoro di Marino *et al.* (2015), nel quale sono studiate le alterazioni proteiche in rapporto alla variabilità fenotipica di due modelli murini di ALS familiare, e di Nardo *et al.* (2013) nel quale sono stati identificati geni associati al decorso rapido e lento della malattia. Chieppa *et al.* (2014) descrivono un modello di ALS nel maiale. Tentativi terapeutici non positivi nell'ALS con acetilcarnitina sono riportati da Beghi (2015) e con ubiquitina /10 da Lucchetti *et al.* (2013), nonché con cellule stromali mesenchimali da cordone ombelicale delle quali viene studiata la distribuzione e persistenza (Violatto *et al.*, 2015). Yip *et al.* (2013) hanno trovato che l'acido grasso omega-3 eicosapentaneoico accelera la progressione della malattia in un modello animale.

Longhi *et al.* (2014) hanno dimostrato un aumento della lectina, che lega mannosio, dopo traumi cerebrali sperimentali e accidentali e che la sua delezione è protettiva sulla evoluzione dei danni posttraumatici. Caron *et al.* (2014) esaminano le possibilità offerte da nano vettori per veicolare farmaci nei traumi del midollo spinale. Medicazioni di salvataggio nell'epilessia nei bambini, in contesto extraospedaliero, sono state studiate da Arzimanoglu *et al.* (2014). Vezzani (2014, 2015) ha studiato i rapporti tra epilessia, infiammazione

cerebrale e farmaci antinfiammatori. Nobile-Orazio *et al.* (2015) hanno confrontato la frequenza ed il tempo di ricaduta dopo terapia con metilprednisolone endovena o immunoglobuline endovena nelle poliradicolopatie croniche demielinizzanti. In collaborazione con l'Università di Napoli Federico II è stata dimostrata l'efficacia della guanfacina nei disordini di deficit di attenzione ed iperattività infantili (Ruggiero *et al.*, 2014).

BIBLIOGRAFIA

- Agosta F, Dalla Libera D, Spinelli EG, Finardi A, Canu E, Bergami A, Bocchio Chiavetto L, Baronio M, Comi G, Martino G, Matteoli M, Magnani G, Verderio C, Furlan R. Myeloid microvesicles in cerebrospinal fluid are associated with myelin damage and neuronal loss in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2014; 76:813-25.
- Aguglia E, Biggio G, Signorelli MS, Menciacci C; Steering Committee on behalf of the STIMA-D Investigators. Italian Study on Depressive Disorders (Studio Italiano Malattia Depressiva, or STIMA-D): a nationwide snapshot of the status of treatment for major depression. *Pharmacopsychiatry.* 2014; 47:105-10.
- Alboni S, Benatti C, Montanari C, Tascadda F, Brunello N. Chronic antidepressant treatments resulted in altered expression of genes involved in inflammation in the rat hypothalamus. *Eur J Pharmacol.* 2013; 721 (1-3):158-67.
- Ambrosino P, Soldovieri MV, De Maria M, Russo C, Tagliatalata M. Functional and biochemical interaction between PPAR α receptors and TRPV1 channels: Potential role in PPAR α agonists-mediated analgesia. *Pharmacol Res.* 2014; 87:113-22.
- Apolloni S, Amadio S, Parisi C, Matteucci A, Potenza RL, Armida M, Popoli P, D'Ambrosi N, Volonté C. Spinal cord pathology is ameliorated by P2X7 antagonism in a SOD1-mutant mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Dis Model Mech.* 2014; 7:1101-9.
- Arzimanoglou A, Lagae L, Cross JH, Beghi E, Mifsud J, Bennett C, Schmidt D, Wait S, Harvey G. The administration of rescue medication to children with prolonged acute convulsive seizures in a non-hospital setting: an exploratory survey of healthcare professionals' perspectives. *Eur J Pediatr.* 2014; 173:773-9.
- Audero E, Mlinar B, Baccini G, Skachokova ZK, Corradetti R, Gross C. Suppression of serotonin neuron firing increases aggression in mice. *J Neurosci.* 2013; 33:8678-88.
- Balducci C, Mancini S, Minniti S, La Vitola P, Zotti M, Sancini G, Mauri M, Cagnotto A, Colombo L, Fiordaliso F, Grigoli E, Salmona M, Snellman A, Haaparanta-Solin M, Forloni G, Masserini M, Re F. Multifunctional liposomes reduce brain β -amyloid burden and ameliorate memory impairment in Alzheimer's disease mouse models. *J Neurosci.* 2014; 34:14022-31.
- Ballerini C, Aldinucci A, Luccarini I, Ga-

- lante A, Manuelli C, Blandina P, Katebe M, Chazot PL, Masini E, Passani MB. Antagonism of histamine H4 receptors exacerbates clinical and pathological signs of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Br J Pharmacol.* 2013; 170:67-77.
- Bassareo V, Cucca F, Musio P, Lecca D, Frau R, Di Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine responsiveness to sucrose in rats: role of response contingency and discriminative/conditioned cues. *Eur J Neurosci.* 2015; 41:802-9.
 - Bauer M, Glenn T, Alda M, Andreassen OA, Angelopoulos E, Ardaur R, Baethge C, Bauer R, Bellivier F, Belmaker RH, Berk M, Bjella TD, Bossini L, Bersudsky Y, Cheung EY, Cornell J, Del Zompo M, *et al.* Relationship between sunlight and the age of onset of bipolar disorder: an international multisite study. *J Affect Disord.* 2014; 167:104-11.
 - Beghi E, Pupillo E, Bonito V, Buzzi P, Capponnetto C, Chiò A, Corbo M, Giannini F, Inghilleri M, Bella VL, Logroscino G, Lorusso L, Lunetta C, Mazzini L, Messina P, Mora G, Perini M, Quadrelli ML, Silani V, Simone IL, Tremolizzo L; Italian ALS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013; 14:397-406.
 - Benetti F, Furini CR, de Carvalho Myskiw J, Provensi G, Passani MB, Baldi E, Bucherelli C, Munari L, Izquierdo I, Blandina P. Histamine in the basolateral amygdala promotes inhibitory avoidance learning independently of hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112: E2536-42.
 - Berliocchi L, Maiarù M, Varano GP, Russo R, Corasaniti MT, Bagetta G, Tassorelli C. Spinal autophagy is differently modulated in distinct mouse models of neuropathic pain. *Mol Pain.* 2015; 11:3.
 - Biasini E, Unterberger U, Solomon IH, Massignan T, Senatore A, Bian H, Voightlaender T, Bowman FP, Bonetto V, Chiesa R, Luebke J, Toselli P, Harris DA. A mutant prion protein sensitizes neurons to glutamate-induced excitotoxicity. *J Neurosci.* 2013; 33:2408-18.
 - Boccazzi M, Rolando C, Abbracchio MP, Buffo A, Ceruti S. Purines regulate adult brain subventricular zone cell functions: contribution of reactive astrocytes. *Glia.* 2014; 62:428-39.
 - Borea PA, Varani K, Vincenzi F, Baraldi PG, Tabrizi MA, Merighi S, Gessi S. The A3 adenosine receptor: history and perspectives. *Pharmacol Rev.* 2015; 67:74-102.
 - Brunetti L, Orlando G, Ferrante C, Recinella L, Leone S, Chiavaroli A, Di Nisio C, Shohreh R, Manippa F, Ricciuti A, Vacca M. Peripheral chemerin administration modulates hypothalamic control of feeding. *Pepptides.* 2014; 51:115-21.
 - Caccia S, Invernizzi RW, Nobili A, Pasina L. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag.* 2013; 9:319-28.
 - Calabrese F, van der Doelen RH, Guidotti G, Racagni G, Kozicz T, Homborg JR, Riva MA. Exposure to early life stress regulates Bdnf expression in SERT mutant rats in an anatomically selective fashion. *J Neurochem.* 2015; 132:146-54.
 - Capellino S, Cosentino M, Luini A, Bombelli R, Lowin T, Cutolo M, Marino F, Straub RH. Increased expression of dopamine receptors in synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis: inhibitory effects of

- dopamine on interleukin-8 and interleukin-6. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66:2685-93.
- Caputi FF, Carretta D, Tzschentke TM, Candelelli S, Romualdi P. Opioid receptor gene expression in human neuroblastoma SH-SY5Y cells following tapentadol exposure. *J Mol Neurosci.* 2014; 53:669-76.
 - Carelli S, Giallongo T, Marfia G, Merli D, Ottobriani L, Degrassi A, Basso MD, Di Giulio AM, Gorio A. Exogenous adult post-mortem neural precursors attenuate secondary degeneration and promote myelin sparing and functional recovery following experimental spinal cord injury. *Cell Transplant.* 2015; 24:703-19.
 - Cargnin S, Viana M, Sances G, Bianchi M, Ghiotto N, Tassorelli C, Nappi G, Canonico PL, Genazzani AA, Terrazzino S. Combined effect of common gene variants on response to drug withdrawal therapy in medication overuse headache. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70:1195-202.
 - Carli M, Invernizzi RW. Serotonergic and dopaminergic modulation of cortico-striatal circuit in executive and attention deficits induced by NMDA receptor hypofunction in the 5-choice serial reaction time task. *Front Neural Circuits.* 2014 Jun; 8:58.
 - Carloni S, Albertini MC, Galluzzi L, Buonocore G, Proietti F, Balduini W. Melatonin reduces endoplasmic reticulum stress and preserves sirtuin 1 expression in neuronal cells of newborn rats after hypoxia-ischemia. *J Pineal Res.* 2014 Sep; 57:192-9.
 - Caron I, Papa S, Rossi F, Forloni G, Veglianesi P. Nanovector-mediated drug delivery for spinal cord injury treatment. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2014; 6:506-15.
 - Casamenti F, Grossi C, Rigacci S, Pantano D, Luccarini I, Stefani M. Oleuropein Aglycone: A Possible Drug against Degenerative Conditions. *In vivo* evidence of its effectiveness against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 45:679-88.
 - Chegaev K, Federico A, Marini E, Rolando B, Fruttero R, Morbin M, Rossi G, Fugnanesi V, Bastone A, Salmona M, Badiola NB, Gasparini L, Cocco S, Ripoli C, Grassi C, Gasco A. NO-donor thiacyanobyanines as multifunctional agents for Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem.* 2015 Aug 1; 23:4688-98.
 - Chieppa MN, Perota A, Corona C, Grindatto A, Lagutina I, Vallino Costassa E, Lazzeri G, Colleoni S, Duchi R, Lucchini F, Caramelli M, Bendotti C, Galli C, Casalone C. Modeling amyotrophic lateral sclerosis in hSOD1 transgenic swine. *Neurodegener Dis.* 2014; 13:246-54.
 - Citraro R, Leo A, De Fazio P, De Sarro G, Russo E. Antidepressants but not antipsychotics have antiepileptogenic effects with limited effects on comorbid depressive-like behaviour in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Br J Pharmacol.* 2015; 172:3177-88.
 - Cocucci E, Meldolesi J. Exosomes and exosomes: shedding the confusion between extracellular vesicles. *Trends Cell Biol.* 2015 Feb 12.
 - Coppi E, Cellai L, Maraula G, Dettori I, Melani A, Pugliese AM, Pedata F. Role of adenosine in oligodendrocyte precursor maturation. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9:155.
 - Cosentino M, Zaffaroni M, Marino F. Levels of mRNA for dopaminergic receptor D in circulating lymphocytes may be associated with subsequent response to interferon- β

- in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2014; 277:193-6.
- Costa DD, Beghi E, Carignano P, Pagliacci C, Faccioli F, Pupillo E, Messina P, Gorio A, Redaelli T. Tolerability and efficacy of erythropoietin (EPO) treatment in traumatic spinal cord injury: a preliminary randomized comparative trial vs. methylprednisolone (MP). *Neurol Sci.* 2015 Mar 28.
 - D'Alimonte I, Nargi E, Lannutti A, Marchisio M, Pierdomenico L, Costanzo G, Iorio PD, Ballerini P, Giuliani P, Caciagli F, Ciccarelli R. Adenosine A1 receptor stimulation enhances osteogenic differentiation of human dental pulp-derived mesenchymal stem cells via WNT signaling. *Stem Cell Res.* 2013; 11:611-24.
 - D'Amore V, von Randow C, Nicoletti F, Ngomba RT, van Luijckelaar G. Anti-absence activity of mGlu1 and mGlu5 receptor enhancers and their interaction with a GABA reuptake inhibitor: Effect of local infusions in the somatosensory cortex and thalamus. *Epilepsia.* 2015 Jun 3.
 - Devoto P, Fattore L, Antinori S, Saba P, Frau R, Fratta W, Gessa GL. Elevated dopamine in the medial prefrontal cortex suppresses cocaine seeking via D1 receptor overstimulation. *Addict Biol.* 2014 Aug 19 doi: 10.1111/adb.12178.
 - Desaphy JF, Carbonara R, Costanza T, Conte Camerino D. Preclinical evaluation of marketed sodium channel blockers in a rat model of myotonia discloses promising antimyotonic drugs. *Exp Neurol.* 2014; 255:96-102.
 - Di Cesare Mannelli L, Pacini A, Corti F, Boccella S, Luongo L, Esposito E, Cuzzocrea S, Maione S, Calignano A, Ghelardini C. Antineuropathic profile of N-palmitoylethanolamine in a rat model of oxaliplatin-induced neurotoxicity. *PLoSOne.* 2015 Jun 3; 10(6):e0128080.
 - Di Domenico F, Pupo G, Mancuso C, Barone E, Paolini F, Arena A, Blarmino C, Schmitt FA, Head E, Butterfield DA, Perluigi M. Bach1 overexpression in Down syndrome correlates with the alteration of the HO-1/BVR-a system: insights for transition to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 44:1107-20.
 - Didoni A, Sequi M, Panei P, Bonati M; Lombardy ADHD Registry Group. One-year prospective follow-up of pharmacological treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67:1061-7.
 - Dudok B, Barna L, Ledri M, Szabó SI, Szabadits E, Pintér B, Woodhams SG, Henstridge CM, Balla GY, Nyilas R, Varga C, Lee SH, Matolcsi M, Cervenak J, Kacs Kovics I, Watanabe M, Sagheddu C, Melis M, Pistis M, Soltesz I, Katona I. Cell-specific STORM super-resolution imaging reveals nanoscale organization of cannabinoid signaling. *Nat Neurosci.* 2015; 18:75-86.
 - Esposito E, Paterniti I, Cordaro M, Crupi R, Siracusa R, Cuzzocrea S. INF/IR-5: B cell-targeted therapy with anti-CD20 monoclonal antibody reduced secondary tissue damage and enhanced behavioral recovery following experimental spinal cord injury in mice. *Shock.* 2015; 44 Suppl 2:8.
 - Facci L, Barbierato M, Marinelli C, Argentini C, Skaper SD, Giusti P. Toll-like receptors 2, -3 and -4 prime microglia but not astrocytes across central nervous system regions for ATP-dependent interleukin-1 β release. *Sci Rep.* 2014; 4:6824.
 - Ferrante A, Martire A, Pepponi R, Varani K,

- Vincenzi F, Ferraro L, Beggiano S, Tebano MT, Popoli P. Expression, pharmacology and functional activity of adenosine A1 receptors in genetic models of Huntington's disease. *Neurobiol Dis.* 2014; 71:193-204.
- Ferrari F, Gorini A, Villa RF. Energy metabolism of synaptosomes from different neuronal systems of rat cerebellum during aging: a functional proteomic characterization. *Neurochem Res.* 2015; 40:172-85.
 - Formisano L, Guida N, Valsecchi V, Cantile M, Cuomo O, Vinciguerra A, Laudati G, Pignataro G, Sirabella R, Di Renzo G, Annunziato L. Sp3/REST/HDAC1/HDAC2 Complex Represses and Sp1/HIF-1/p300 Complex Activates ncx1 Gene Transcription, in Brain Ischemia and in Ischemic Brain Preconditioning, by Epigenetic Mechanism. *J Neurosci.* 2015; 35:7332-48.
 - Franchi C, Sequi M, Tettamanti M, Bonometti F, Nobili A, Fortino I, Bortolotti A, Merlino L, Pasina L, Djade CD, Marengoni A. Antipsychotics prescription and cerebrovascular events in Italian older persons. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33:542-5.
 - Fuxe K, Agnati LF, Marcoli M, Borroto-Escuela DO. Volume Transmission in Central Dopamine and Noradrenaline Neurons and Its Astroglial Targets. *Neurochem Res.* 2015 Apr 17.
 - Gabrielli M, Battista N, Riganti L, Prada I, Antonucci F, Cantone L, Matteoli M, MacCarrone M, Verderio C. Active endocannabinoids are secreted on extracellular membrane vesicles. *EMBO Rep.* 2015; 16:213-20.
 - Galeotti N, Sanna MD, Ghelardini C. Pleiotropic effect of histamine H4 receptor modulation in the central nervous system. *Neuropharmacology.* 2013; 71:141-7.
 - Gerace E, Pellegrini-Giampietro DE, Moroni F, Mannaioni G. Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1 (PARP-1) Activation and Ca(2+) Permeable α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid (AMPA) Channels in Post-Ischemic Brain Damage: New Therapeutic Opportunities? *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015; 14: 636-46.
 - Giannandrea M, Guarnieri FC, Gehring NH, Monzani E, Benfenati F, Kulozik AE, Valtorta F. Nonsense-mediated mRNA decay and loss-of-function of the protein underlie the X-linked epilepsy associated with the W356X mutation in synapsin I. *PLoS One.* 2013; 8:e67724.
 - Giniatullin R, Nistri A. Desensitization properties of P2X3 receptors shaping pain signaling. *Front Cell Neurosci.* 2013; 7:245.
 - Giovannini MG, Lana D, Pepeu G. The integrated role of ACh, ERK and mTOR in the mechanisms of hippocampal inhibitory avoidance memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2015; 119:18-33.
 - Giuliani D, Neri L, Canalini F, Calevro A, Ottani A, Vandini E, Sena P, Zaffe D, Guarini S. NDP- α -MSH induces intense neurogenesis and cognitive recovery in Alzheimer transgenic mice through activation of melanocortin MC₄ receptors. *Mol Cell Neurosci.* 2015 May 21; 67:13-21.
 - Grolla AA, Fakhfour G, Balzaretto G, Marcello E, Gardoni F, Canonico PL, Di Luca M, Genazzani AA, Lim D. A β leads to Ca²⁺ signaling alterations and transcriptional changes in glial cells. *Neurobiol Aging.* 2013; 34:511-22.
 - Haik S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, Azimi S, Pietrini V, Fabreguettes JR, Imperiale D, Cesaro P, Buffa C, Aucan C, Lucca U, Peckeu L,

- Suardi S, Tranchant C, Zerr I, Houillier C, Redaelli V, Vespignani H, Campanella A, Sellal F, Krasnianski A, Seilhean D, Heine-mann U, Sedel F, Canovi M, Gobbi M, Di Fede G, Laplanche JL, Pocchiari M, Salmona M, Forloni G, Brandel JP, Tagliavini F. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13:150-8.
- Imperatore R, Morello G, Luongo L, Tashler U, Romano R, De Gregorio D, Belardo C, Maione S, Di Marzo V, Cristino L. Genetic deletion of monoacylglycerol lipase (MAGL) leads to impaired cannabinoid receptor CB₁ R signaling and anxiety-like behavior. *J Neurochem.* 2015 Jul 30. doi: 10.1111/jnc.13267.
 - Lawlor B, Kennelly S, O'Dwyer S, Cregg F, Walsh C, Coen R, Kenny RA, Howard R, Murphy C, Adams J, Daly L, Segurado R, Gaynor S, Crawford F, Mullan M, Lucca U, Banzi R, Pasquier F, Breuilh L, Riepe M, Kalman J, Wallin A, Borjesson A, Molloy W, Tsolaki M, Olde Rikkert M. NILVAD protocol: a European multicentre double-blind placebo-controlled trial of nilvadipine in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *BMJ Open.* 2014 Oct 9; 4(10):e006364.
 - Lanza M, Ferrari F, Menghetti I, Tremolada D, Caselli G. Modulation of imidazoline I2 binding sites by CR4056 relieves postoperative hyperalgesia in male and female rats. *Br J Pharmacol.* 2014; 171:3693-701.
 - Leggio GM, Camillieri G, Platania CB, Castorina A, Marrazzo G, Torrisi SA, Nona CN, D'Agata V, Nobrega J, Stark H, Bucolo C, Le Foll B, Drago F, Salomone S. Dopamine D3 receptor is necessary for ethanol consumption: an approach with buspirone. *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39:2017-28.
 - Longhi L, Orsini F, De Blasio D, Fumagalli S, Ortolano F, Locatelli M, Stocchetti N, De Simoni MG. Mannose-binding lectin is expressed after clinical and experimental traumatic brain injury and its deletion is protective. *Crit Care Med.* 2014; 42:1910-8.
 - Longo A, Mele P, Bertocchi I, Oberto A, Bachmann A, Bartolomucci A, Palanza P, Sprengel R, Eva C. Conditional inactivation of neuropeptide YY1 receptors unravels the role of Y1 and Y5 receptors coexpressing neurons in anxiety. *Biol Psychiatry.* 2014; 76:840-9.
 - Lucchetti J, Marino M, Papa S, Tortarolo M, Guiso G, Pozzi S, Bonetto V, Caccia S, Beghi E, Bendotti C, Gobbi M. A mouse model of familial ALS has increased CNS levels of endogenous ubiquinol9/10 and does not benefit from exogenous administration of ubiquinol10. *PLoS One.* 2013; 8(7):e69540.
 - Luongo L, Guida F, Imperatore R, Napolitano F, Gatta L, Cristino L, Giordano C, Siniscalco D, Di Marzo V, Bellini G, Petrelli R, Cappellacci L, Usiello A, de Novellis V, Rossi F, Maione S. The A1 adenosine receptor as a new player in microglia physiology. *Glia.* 2014; 62:122-32.
 - Magi S, Arcangeli S, Castaldo P, Nasti AA, Berrino L, Piegari E, Bernardini R, Amoroso S, Lariccia V. Glutamate-induced ATP synthesis: relationship between Plasma membrane Na⁺/Ca²⁺ exchanger and excitatory amino acid transporters brain and heart cell models. *Mol Pharmacol.* 2013; 84:603-14.
 - Magni G, Merli D, Verderio C, Abbracchio MP, Ceruti S. P2Y2 receptor antagonists as

- anti-allodynic agents in acute and sub-chronic trigeminal sensitization: role of satellite glial cells. *Glia*. 2015; 63:1256-69.
- Mango D, Bonito-Oliva A, Ledonne A, Cappellacci L, Petrelli R, Nisticò R, Berretta N, Fisone G, Mercuri NB. Adenosine A1 receptor stimulation reduces D1 receptor-mediated GABAergic transmission from striato-nigral terminals and attenuates L-DOPA-induced dyskinesia in dopamine-denervated mice. *Exp Neurol*. 2014; 261:733-43.
 - Maraula G, Lana D, Coppi E, Gentile F, Mello T, Melani A, Galli A, Giovannini MG, Pedata F, Pugliese AM. The selective antagonism of P2X7 and P2Y1 receptors prevents synaptic failure and affects cell proliferation induced by oxygen and glucose deprivation in rat dentate gyrus. *PLoS One*. 2014; 9(12):e115273.
 - Marcello E, Saraceno C, Musardo S, Vara H, de la Fuente AG, Pelucchi S, Di Marino D, Borroni B, Tramontano A, Pérez-Otaño I, Padovani A, Giustetto M, Gardoni F, Di Luca M. Endocytosis of synaptic ADAM10 in neuronal plasticity and Alzheimer's disease. *J Clin Invest*. 2013; 123:2523-38.
 - Marino M, Papa S, Crippa V, Nardo G, Peviani M, Cheroni C, Trolese MC, Lauranzano E, Bonetto V, Poletti A, DeBiasi S, Ferraiuolo L, Shaw PJ, Bendotti C. Differences in protein quality control correlate with phenotype variability in 2 mouse models of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2015; 36:492-504.
 - Martinelli-Boneschi F, Giacalone G, Maggani G, Biella G, Coppi E, Santangelo R, Brambilla P, Esposito F, Lupoli S, Clerici F, Benussi L, Ghidoni R, Galimberti D, Squitti R, Confaloni A, Bruno G, Pichler S, Mayhaus M, Riemenschneider M, Mariani C, Comi G, Scarpini E, Binetti G, Forloni G, Franceschi M, Albani D. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease: a genome-wide association study of response to cholinesterase inhibitors. *Neurobiol Aging*. 2013; 34:1711.e7-13.
 - Medeiros IU, Ruzza C, Asth L, Guerrini R, Romão PR, Gavioli EC, Calò G. Blockade of nociceptin/orphanin FQ receptor signaling reverses LPS-induced depressive-like behavior in mice. *Peptides*. 2015 May 28, pii: S0196-9781(15)00162-X.
 - Melani A, Pugliese AM, Pedata F. Adenosine receptors in cerebral ischemia. *Int Rev Neurobiol*. 2014; 119:309-48.
 - Miceli F, Soldovieri MV, Ambrosino P, De Maria M, Migliore M, Migliore R, Tagliatalata M. Early-Onset Epileptic Encephalopathy Caused by Gain-of-Function Mutations in the Voltage Sensor of Kv7.2 and Kv7.3 Potassium Channel Subunits. *J Neurosci*. 2015; 35:3782-93.
 - Micioni Di Bonaventura MV, Ciccocioppo R, Romano A, Bossert JM, Rice KC, Ubaldi M, St Laurent R, Gaetani S, Massi M, Shaham Y, Cifani C. Role of bed nucleus of the stria terminalis corticotrophin-releasing factor receptors in frustration stress-induced binge-like palatable food consumption in female rats with a history of food restriction. *J Neurosci*. 2014; 34:11316-24.
 - Micotti E, Paladini A, Balducci C, Tolomeo D, Frasca A, Marizzoni M, Filibian M, Caroli A, Valbusa G, Dix S, O'Neill M, Ozmen L, Czech C, Richardson JC, Frisoni GB, Forloni G. Striatum and entorhinal cortex atrophy in AD mouse models: MRI comprehensive analysis. *Neurobiol Aging*. 2015; 36:776-88.

- Milanese M, Bonifacino T, Fedele E, Rebo-sio C, Cattaneo L, Benfenati F, Usai C, Bo-nanno G. Exocytosis regulates trafficking of GABA and glycine heterotransporters in spinal cord glutamatergic synapses: a mechanism for the excessive heterotrans-porter-induced release of glutamate in ex-perimental amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2015; 74:314-24.
- Mladinic M, Nistri A. Microelectrode ar-rays in combination with *in vitro* models of spinal cord injury as tools to investigate pathological changes in network activity: facts and promises. *Front Neuroeng.* 2013; 6:2.
- Mladinic M, Nistri A. Dynamic expression of ATF3 as a novel tool to study activation and migration of endogenous spinal stem cells and their role in neural repair. *Neural Regen Res.* 2015; 10:713-4.
- Mlinar B, Montalbano A, Baccini G, Tatini F, Berlinguer Palmimi R, Corradetti R. Nonexocytotic serotonin release tonically suppresses serotonergic neuron activity. *J Gen Physiol.* 2015; 145:225-51.
- Morena M, Roozendaal B, Trezza V, Ratano P, Peloso A, Hauer D, Atsak P, Trabace L, Cuomo V, McGaugh JL, Schelling G, Cam-polongo P. Endogenous cannabinoid re-lease within prefrontal-limbic pathways af-fects memory consolidation of emotional training. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111:18333-8.
- Moretti A, Ferrari F, Villa RF. Pharmacolog-ical therapy of acute ischaemic stroke: Achievements and problems. *Pharmacol Ther.* 2015; 153:79-89.
- Morroni F, Sita G, Tarozzi A, Cantelli Forti G, Hrelia P. Neuroprotection by 6-(methyl-sulfinyl) hexyl isothiocyanate in a 6-hydrox- ydopamine mouse model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2014; 1589:93-104.
- Musazzi L, Treccani G, Popoli M. The ac-tion of antidepressants on the glutamate sys-tem: regulation of glutamate release and glutamate receptors. *Biol Psychiatry.* 2013; 73:1180-8.
- Nardo G, Iennaco R, Fusi N, Heath PR, Marino M, Trolese MC, Ferraiuolo L, Lawrence N, Shaw PJ, Bendotti C. Tran-scriptomic indices of fast and slow disease progression in two mouse models of amy-otrophic lateral sclerosis. *Brain.* 2013; 136(Pt 11):3305-32.
- Nasuti C, Carloni M, Fedeli D, Di Stefano A, Marinelli L, Cerasa LS, Meda C, Maggi A, Gabbianelli R. Effect of 17 β -estradiol on striatal dopaminergic transmission induced by permethrin in early childhood rats. *Chemosphere.* 2014; 112:496-502.
- Nassini R, Fusi C, Materazzi S, Coppi E, Tuccinardi T, Marone IM, De Logu F, Preti D, Tonello R, Chiarugi A, Patacchini R, Gep-petti P, Benemei S. The TRPA1 channel me-diates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives. *Br J Pharmacol.* 2015; 172:3397-411.
- Nava N, Treccani G, Liebenberg N, Chen F, Popoli M, Wegener G, Nyengaard JR. Chronic desipramine prevents acute stress-induced reorganization of medial prefrontal cortex architecture by blocking glutamate vesicle accumulation and excitatory synapse increase. *Int J Neuropsychophar-macol.* 2014; 18 pii: pyu085. doi: 10.1093/ijnp/pyu085.
- Nisticò R, Mango D, Mandolesi G, Piccinin S, Berretta N, Pignatelli M, Feligioni M, Musella A, Gentile A, Mori F, Bernardi G, Nicoletti F, Mercuri NB, Centonze D. In-

- flammation subverts hippocampal synaptic plasticity in experimental multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2013; 8(1): e54666.
- Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M, Beghi E; IMC Trial Group. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jul; 86(7):729-34.
 - Olivero G, Grilli M, Chen J, Preda S, Mura E, Govoni S, Marchi M. Effects of soluble β -amyloid on the release of neurotransmitters from rat brain synaptosomes. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6:166.
 - Palazzo E, Romano R, Luongo L, Boccella S, De Gregorio D, Giordano ME, Rossi F, Marabese I, Scafuro MA, de Novellis V, Macione S. MPMIP, an mGluR7-selective negative allosteric modulator, alleviates pain and normalizes affective and cognitive behavior in neuropathic mice. *Pain*. 2015; 156:1060-73.
 - Paolone G, Brugnoli A, Arcuri L, Mercatelli D, Morari M. Eltopazine Prevents Dyskinesias by Reducing Striatal Glutamate and Direct Pathway Neuron Activity. *Mov Disord*. 2015 Jul 24. doi: 10.1002/mds.26326. [Epub ahead of print].
 - Park H, Han KS, Seo J, Lee J, Dravid SM, Woo J, Chun H, Cho S, Bae JY, An H, Koh W, Yoon BE, Berlinguer-Palmini R, Mannaioni G, Traynelis SF, Bae YC, Choi SY, Lee CJ. Channel-mediated astrocytic glutamate modulates hippocampal synaptic plasticity by activating postsynaptic NMDA receptors. *Mol Brain*. 2015; 8:7.
 - Pasina L, Djade CD, Lucca U, Nobili A, Tetamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marcucci M, Violi F, Mannucci PM. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. *Drugs Aging*. 2013; 30:103-12.
 - Pepeu G. La ricerca farmacologica italiana dal 1968 al 1990. *Quaderni della SIF*. 2011; VII: 26 – 33.
 - Piccinni C, Piazza A, Poluzzi E, Tarricone I, Koci A, Berardi D, Fioritti A, De Ponti F. Social and clinical descriptors of antipsychotic prescription. *Int J Psychiatry Med*. 2015; 49:45-62.
 - Pinheiro Fde V, Villarinho JG, Silva CR, Oliveira SM, Pinheiro Kde V, Petri D, Rossato MF, Guerra GP, Trevisan G, Antonello Rubin M, Geppetti P, Ferreira J, André E. The involvement of the TRPA1 receptor in a mouse model of sympathetically maintained neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2015; 747:105-13.
 - Pistillo F, Clementi F, Zoli M, Gotti C. Nicotinic, glutamatergic and dopaminergic synaptic transmission and plasticity in the mesocorticolimbic system: focus on nicotine effects. *Prog Neurobiol*. 2015; 124:1-27.
 - Portaro S, Altamura C, Licata N, Camerino GM, Imbrici P, Musumeci O, Rodolico C, Conte Camerino D, Toscano A, Desaphy JF. Clinical, Molecular, and Functional Characterization of CLCN1 Mutations in Three Families with Recessive Myotonia Congenita. *Neuromolecular Med*. 2015; 17:285-96.
 - Romei C, Sabolla C, Raiteri L. High-affinity

- GABA uptake by neuronal GAT1 transporters provokes release of [(3)H]GABA by homoexchange and through GAT1-independent Ca(2+)-mediated mechanisms. *Neuropharmacology*. 2015; 88:164-70.
- Rosa AC, Fantozzi R. The role of histamine in neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol*. 2013; 170:38-45.
 - Rokka J, Snellman A, Zona C, La Ferla B, Nicotra F, Salmona M, Forloni G, Haaparanta-Solin M, Rinne JO, Solin O. Synthesis and evaluation of a (18)F-curcumin derivate for β -amyloid plaque imaging. *Bioorg Med Chem*. 2014; 22:2753-62.
 - Ruggiero S, Clavenna A, Reale L, Capuano A, Rossi F, Bonati M. Guanfacine for attention deficit and hyperactivity disorder in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014; 24:1578-90.
 - Santoru F, Berretti R, Locci A, Porcu P, Concas A. Decreased allopregnanolone induced by hormonal contraceptives is associated with a reduction in social behavior and sexual motivation in female rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231:3351-64.
 - Scuderi C, Stecca C, Valenza M, Ratano P, Bronzuoli MR, Bartoli S, Steardo L, Pompili E, Fumagalli L, Campolongo P, Steardo L. Palmitoylethanolamide controls reactive gliosis and exerts neuroprotective functions in a rat model of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis*. 2014; 11:e1419.
 - Secondo A, Pignataro G, Ambrosino P, Panaccione A, Molinaro P, Boscica F, Cantile M, Cuomo O, Esposito A, Sisalli MJ, Scorziello A, Guida N, Anzilotti S, Fiorino F, Severino B, Santagada V, Caliendo G, Di Renzo G, Annunziato L. Pharmacological Characterization of the Newly Synthesized 5-Amino-N-butyl-2-(4-ethoxyphenoxy)-benzamide Hydrochloride (BED) as a Potent NCX3 Inhibitor That Worsens Anoxic Injury in Cortical Neurons, Organotypic Hippocampal Cultures, and Ischemic Brain. *ACS Chem Neurosci*. 2015; 6:1361-70.
 - Sisalli MJ, Annunziato L, Scorziello A. Novel Cellular Mechanisms for Neuroprotection in Ischemic Preconditioning: A View from Inside Organelles. *Front Neurol*. 2015; 6:115.
 - Simonato M, Bennett J, Boulis NM, Castro MG, Fink DJ, Goins WF, Gray SJ, Lowenstein PR, Vandenberghe LH, Wilson TJ, Wolfe JH, Glorioso JC. Progress in gene therapy for neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2013 May; 9(5):277-91.
 - Sola I, Viayna E, Gómez T, Galdeano C, Cassina M, Camps P, Romeo M, Diomedea L, Salmona M, Franco P, Schaeffer M, Colantuono D, Robin D, Brunner D, Taub N, Hutter-Paier B, Muñoz-Torrero D. Multigram synthesis and *in vivo* efficacy studies of a novel multitarget anti-Alzheimer's compound. *Molecules*. 2015; 20:4492-515.
 - Soukupova M, Binaschi A, Falcicchia C, Palma E, Roncon P, Zucchini S, Simonato M. Increased extracellular levels of glutamate in the hippocampus of chronically epileptic rats. *Neuroscience*. 2015; 301:246-253.
 - Spampinato S. Overview of genetic analysis of human opioid receptors. *Methods Mol Biol*. 2015; 1230:3-12.
 - Tanda G, Valentini V, De Luca MA, Perra V, Serra GP, Di Chiara G. A systematic microdialysis study of dopamine transmission in the accumbens shell/core and prefrontal cortex after acute antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015; 232:1427-40.

- Tapella L, Stravalaci M, Bastone A, Biasini E, Gobbi M, Chiesa R. Epitope scanning indicates structural differences in brain-derived monomeric and aggregated mutant prion proteins related to genetic prion diseases. *Biochem J.* 2013; 454:417-25.
- Tatini F, Pugliese AM, Traini C, Niccoli S, Maraula G, Ed Dami T, Mannini B, Scartabelli T, Pedata F, Casamenti F, Chiti F. Amyloid- β oligomer synaptotoxicity is mimicked by oligomers of the model protein HypF-N. *Neurobiol Aging.* 2013 Sep; 34(9):2100-9.
- Treccani G, Musazzi L, Perego C, Milanese M, Nava N, Bonifacino T, Lamanna J, Margaroli A, Drago F, Racagni G, Nyengaard JR, Wegener G, Bonanno G, Popoli M. Stress and corticosterone increase the readily releasable pool of glutamate vesicles in synaptic terminals of prefrontal and frontal cortex. *Mol Psychiatry.* 2014; 19:433-43.
- Trifiró G, Sultana J, Spina E. Are the safety profiles of antipsychotic drugs used in dementia the same? An updated review of observational studies. *Drug Saf.* 2014; 37:501-20.
- Tucci P, Mhillaj E, Morgese MG, Colaianna M, Zotti M, Schiavone S, Cicerale M, Trezza V, Campolongo P, Cuomo V, Trabace L. Memantine prevents memory consolidation failure induced by soluble beta amyloid in rats. *Front Behav Neurosci.* 2014; 8:332.
- Uaesoontrachoon K, Quinn JL, Tatem KS, Van Der Meulen JH, Yu Q, Phadke A, Miller BK, Gordish-Dressman H, Ongini E, Miglietta D, Nagaraju K. Long-term treatment with naproxen significantly improves skeletal and cardiac disease phenotype in the mdx mouse model of dystrophy. *Hum Mol Genet.* 2014; 23:3239-49.
- Valenza M, Marullo M, Di Paolo E, Cesana E, Zuccato C, Biella G, Cattaneo E. Disruption of astrocyte-neuron cholesterol cross talk affects neuronal function in Huntington's disease. *Cell Death Differ.* 2015; 22:690-702.
- Versteegen AM, Tagliatti E, Lignani G, Marte A, Stoloro T, Atias M, Corradi A, Valtorta F, Gitler D, Onofri F, Fassio A, Benfenati F. Phosphorylation of synapsin I by cyclin-dependent kinase-5 sets the ratio between the resting and recycling pools of synaptic vesicles at hippocampal synapses. *J Neurosci.* 2014; 34:7266-80.
- Vezzani A. Anti-inflammatory drugs in epilepsy: does it impact epileptogenesis? *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14:583-92.
- Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. *Epilepsy Curr.* 2014; 14 (1 Suppl):3-7.
- Vincenzi F, Targa M, Corciulo C, Tabrizi MA, Merighi S, Gessi S, Saponaro G, Baraldi PG, Borea PA, Varani K. Antinociceptive effects of the selective CB2 agonist MT178 in inflammatory and chronic rodent pain models. *Pain.* 2013; 154:864-73.
- Viswanath B, Jose SP, Squassina A, Thirthalli J, Purushottam M, Mukherjee O, Vladimirov V, Patrinos GP, Del Zompo M, Jain S. Cellular models to study bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2015; 184:36-50.
- Zaltieri M, Grigoletto J, Longhena F, Navarra L, Favero G, Castrezzati S, Colivicchi MA, Della Corte L, Rezzani R, Pizzi M, Benfenati F, Spillantini MG, Missale C, Spano P, Bellucci A. α -synuclein and synapsin III cooperatively regulate synaptic function in dopamine neurons. *J Cell Sci.* 2015; 128:2231-43.



TOSSICOMANIE

Le tossicomanie rappresentano un rilevante problema sociale e medico che ha suscitato l'interesse di numerosi farmacologi italiani. Le ricerche in questo campo si legano strettamente a quelle descritte nel capitolo dedicato alla Neurofarmacologia e coprono praticamente tutte le principali sostanze che inducono dipendenza. Il ruolo fondamentale del sistema dopaminergico nel meccanismo di gratificazione e nell'instaurarsi della dipendenza trova ripetute conferme. In una estesa rassegna F. Clementi e collaboratori (Università di Milano) riassumono le ricerche proprie e di altri laboratori sui circuiti neuronali, i recettori e i neurotrasmettitori coinvolti negli effetti acuti e cronici della *nicotina* nel sistema mesocorticolimbico (Pistillo *et al.*, 2015). Secondo W. Fratta e collaboratori il polimorfismo dei recettori nicotinici posti sui neuroni dopaminergici regola il consumo di nicotina (Morel *et al.*, 2014). Ponzoni *et al.* (2014) (Università di Milano) hanno studiato nel pesce zebra alcuni derivati citisinici che riducono la gratificazione indotta da nicotina. Nello stesso laboratorio è stato condotto uno studio comparativo nel topo fra gli effetti dell'inhalazione del fumo di sigaretta e di vapori di sigarette elettroniche (Ponzoni *et al.*, 2015). A parità di quantità di nicotina inalata, destino farmacocinetico ed effetti sui recettori nicotinici, sono state osservate differenze nel comportamento, peso, assunzione di cibo e astinenza che inducono a pensare che fattori diversi dalla nicotina possono intervenire nella genesi della dipendenza da tabacco. C. Chiamulera (Università di Verona), in collaborazione con ricercatori spagnoli, ha studiato gli effetti del *tabacco senza fumo* sul rendimento fisico e psicologico di giocatori di calcio (Morente Sanchez *et al.*, 2015). Gli effetti delle *anfetamine* sono studiati da Micaela Morelli (Università di Cagliari) con particolare riguardo ai neurotrasmettitori coinvolti nelle vocalizzazioni ultrasoniche emesse dai ratti in seguito a stimoli gratificanti (Costa *et al.*, 2015). G. Di Chiara e collaboratori (Università di Cagliari) hanno dimostrato, mediante l'iniezione di RNA interferente nel nucleo accumbens, la possibilità di bloccare l'autosomministrazione di *cocaina* ma non di eroina (Pisanu *et al.*, 2015). I meccanismi molecolari coinvolti nello stabilirsi della dipendenza dalla cocaina

sono studiati da G. Racagni e collaboratori (Università di Milano) (Caffino *et al.*, 2014) e l'importanza dei recettori D1 per la dopamina in questo fenomeno è stata studiata da W. Fratta in collaborazione con G. L. Gessa (Università di Cagliari) (Devoto *et al.*, 2015). Lo stesso laboratorio si occupa anche della dipendenza agli *oppioidi* e ha recentemente pubblicato un nuovo metodo per indurre e valutare la dipendenza da oppioidi nel ratto (Fattore *et al.*, 2015). Gli effetti dell'abuso di *cannabinoidi* sono oggetto di ricerca da parte di alcuni gruppi. Daniela Parolaro e Tiziana Rubino affrontano il problema delle psicosi indotte da queste droghe soprattutto nell'adolescenza (Zamberletti *et al.*, 2014). W. Fratta in collaborazione con ricercatori del National Institute of Drug Abuse, USA, ha dimostrato la possibilità di ridurre l'abuso di marijuana modificando i livelli di acido chinurenico (Justinova *et al.*, 2013). L'abuso di *alcool etilico* è studiato da F. Drago e collaboratori (Università di Catania). Essi hanno dimostrato in topi *knock out* che i recettori D₃ sono essenziali per l'insorgenza della gratificazione da etanolo e la conseguente dipendenza e che il buspirone ne riduce l'assunzione (Leggio *et al.*, 2014). La perdita di spine dendritiche e la conseguente alterazione della trasmissione sinaptica nel nucleo accumbens di ratti dipendenti dall'alcool è stata dimostrata da G. Biggio e collaboratori (Spiga *et al.*, 2014). C. Chiamulera (Università di Verona) ha studiato i meccanismi molecolari della neuro plasticità indotta dalla *keta-mina*, anestetico dissociativo, utilizzato anche come sostanza di abuso e anti-depressivo ad azione rapida (Tedesco *et al.*, 2013). Infine G. Mannaioni e collaboratori proseguono la tradizionale linea di ricerca nel campo delle tossicomanie dell'Unità di Tossicologia Clinica della Università di Firenze (Bertol *et al.*, 2014).

Contributo dell'IRCCS Mario Negri

Il Dipartimento di Neuroscienze dell'Istituto studia i meccanismi delle tossicomanie e la loro possibile prevenzione, in collaborazione con l'Università di Milano. Caffino *et al.* (2014) hanno studiato la persistenza della proteinchinasi calcio e calmodulina dipendente nella corteccia prefrontale di ratto come possibile inizio della dipendenza da cocaina. Cervo *et al.* (2014) hanno osservato che l'aumento dei livelli di glicina nel cervello di ratto attenua la ricerca di nicotina ma non la dipendenza.

- Bertol E, Mari F, Boscolo Berto R, Mannanioni G, Vaiano F, Favretto D. A mixed MDPV and benzodiazepine intoxication in a chronic drug abuser: determination of MDPV metabolites by LC-HRMS and discussion of the case. *Forensic Sci Int.* 2014; 243:149-55.
- Caffino L, Cassina C, Giannotti G, Orrù A, Moro F, Di Clemente A, Racagni G, Fumagalli F, Cervo L. Short-term abstinence from cocaine self-administration, but not passive cocaine infusion, elevates α CaMKII autophosphorylation in the rat nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014; 17:323-9.
- Cervo L, Di Clemente A, Orrù A, Moro F, Cassina C, Pich EM, Corsi M, Gozzi A, Bifone A. Inhibition of glycine transporter-1 reduces cue-induced nicotine-seeking, but does not promote extinction of conditioned nicotine cue responding in the rat. *Addict Biol.* 2015; 18:800-11.
- Costa G, Morelli M, Simola N. Involvement of Glutamate NMDA Receptors in the Acute, Long-Term, and Conditioned Effects of Amphetamine on Rat 50kHz Ultrasonic Vocalizations. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015 May 19. pii: pyv057.
- Devoto P, Fattore L, Antinori S, Saba P, Frau R, Fratta W, Gessa GL. Elevated dopamine in the medial prefrontal cortex suppresses cocaine seeking via D1 receptor overstimulation. *Addict Biol.* 2014; 19. doi: 10.1111/adb.1217.
- Fattore L, Fadda P, Antinori S, Fratta W. Role of opioid receptors in the reinstatement of opioid-seeking behavior: an overview. *Methods Mol Biol.* 2015; 1230:281-93.
- Gotti C, Guiducci S, Tedesco V, Corbioli S, Zanetti L, Moretti M, Zanardi A, Rimondini R, Mugnaini M, Clementi F, Chiamulera C, Zoli M. Nicotinic acetylcholine receptors in the mesolimbic pathway: primary role of ventral tegmental area $\alpha 6\beta 2$ receptors in mediating systemic nicotine effects on dopamine release, locomotion, and reinforcement. *J Neurosci.* 2010; 30:5311-25.
- Justinova Z, Mascia P, Wu HQ, Secci ME, Redhi GH, Panlilio LV, Scherma M, Barnes C, Parashos A, Zara T, Fratta W, Solinas M, Pistis M, Bergman J, Kangas BD, Ferré S, Tanda G, Schwarcz R, Goldberg SR. Reducing cannabinoid abuse and preventing relapse by enhancing endogenous brain levels of kynurenic acid. *Nat Neurosci.* 2013; 16:1652-61.
- Leggio GM, Camillieri G, Platania CB, Castorina A, Marrazzo G, Torrisi SA, Nona CN, D'Agata V, Nobrega J, Stark H, Bucolo C, Le Foll B, Drago F, Salomone S. Dopamine D3 receptor is necessary for ethanol consumption: an approach with buspirone. *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39:2017-28.
- Morel C, Fattore L, Pons S, Hay YA, Marti F, Lambolez B, De Biasi M, Lathrop M, Fratta W, Maskos U, Faure P. Nicotine consumption is regulated by a human polymorphism in dopamine neurons. *Mol Psychiatry.* 2014; 19:930-6.
- Morente-Sánchez J, Zandonai T, Mateo-March M, Sanabria D, Sánchez-Muñoz C, Chiamulera C, Zabala Díaz M. Acute effect

- of Snus on physical performance and perceived cognitive load on amateur footballers. *Scand J Med Sci Sports*. 2015; 25:e423-31.
- Pisanu A, Lecca D, Valentini V, Bahi A, Dreyer JL, Cacciapaglia F, Scifo A, Piras G, Cadoni C, Di Chiara G. Impairment of acquisition of intravenous cocaine self-administration by RNA-interference of dopamine D1-receptors in the nucleus accumbens shell. *Neuropharmacology*. 2015; 89:398-411.
 - Pistillo F, Clementi F, Zoli M, Gotti C. Nicotinic, glutamatergic and dopaminergic synaptic transmission and plasticity in the mesocorticolimbic system: focus on nicotine effects. *Prog Neurobiol*. 2015; 124:1-27.
 - Ponzoni L, Braida D, Pucci L, Andrea D, Fasoli F, Manfredi I, Papke RL, Stokes C, Cannazza G, Clementi F, Gotti C, Sala M. The cytosine derivatives, CC4 and CC26, reduce nicotine-induced conditioned place preference in zebrafish by acting on heteromeric neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231:4681-93.
 - Ponzoni L, Moretti M, Sala M, Fasoli F, Mucchietto V, Lucini V, Cannazza G, Gallesi G, Castellana CN, Clementi F, Zoli M, Gotti C, Braida D. Different physiological and behavioural effects of e-cigarette vapour and cigarette smoke in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Jun 20.
 - Spiga S, Talani G, Mulas G, Licheri V, Fois GR, Muggironi G, Masala N, Cannizzaro C, Biggio G, Sanna E, Diana M. Hampered long-term depression and thin spine loss in the nucleus accumbens of ethanol-dependent rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111:E3745-54.
 - Tedesco V, Ravagnani C, Bertoglio D, Chiamulera C. Acute ketamine-induced neuroplasticity: ribosomal protein S6 phosphorylation expression in drug addiction-related rat brain areas. *Neuroreport*. 2013; 24:388-93.
 - Zamberletti E, Beggiano S, Steardo L Jr, Prini P, Antonelli T, Ferraro L, Rubino T, Parolaro D. Alterations of prefrontal cortex GABAergic transmission in the complex psychotic-like phenotype induced by adolescent delta-9-tetrahydrocannabinol exposure in rats. *Neurobiol Dis*. 2014; 63:35-47.



CHEMIOTERAPIA

Il numero di farmacologi italiani che si occupano di Chemioterapia è secondo solo a quello della Neurofarmacologia. La grande maggioranza degli studi censiti è risultata rivolta a problematiche inerenti i tumori ed un solo contributo ha riguardato la terapia antinfettiva. Non è escluso che ciò sia dovuto alla aferenza di molti studiosi di chemioterapia non antineoplastica alla Società Italiana di Chemioterapia e pubblichino su riviste specializzate nel settore. Numerosi lavori sono stati dedicati alla biologia molecolare delle neoplasie. M. Agostini (Università di Roma Tor Vergata) studia le isoforme della proteina p53 nella genesi dei tumori (Candi *et al.*, 2014). Anna Teresa Brini e collaboratori (Università di Milano) si occupano di tumori ossei come dimostrato dal lavoro sugli aspetti epigenetici del sarcoma di Ewing (Alholle *et al.*, 2013). L. Parente (Università di Salerno), nell'ambito di estesi studi sulle annexine, ha esaminato il ruolo della annexina A come molecola proapoptotica in tumori solidi e leucemie (Belvedere *et al.*, 2014) e M. Bifulco e collaboratori, sempre all'Università di Salerno, studiano il ruolo del sistema endocannabinoide nella crescita e diffusione tumorale (Ciaglia *et al.*, 2015) e hanno dimostrato un'attività antiproliferativa cellulare della N6-isopentiladenosina (Pisanti *et al.*, 2014). L'importanza dei recettori per l'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) nello sviluppo della linfoangiomiomatosi è stata dimostrata da Anna Maria Di Giulio e collaboratori (Università di Milano) (Lesma *et al.*, 2015).

Molteplici sono stati gli studi su inibitori della crescita tumorale. L. Berrino (Seconda Università di Napoli) ha condotto e sta conducendo estesi studi su nuovi antitumorali, citotossici, mAB antiEGFR, fattori di crescita vascolare ed antagonisti (Napolitano *et al.*, 2015). Inibitori della ribonucleotide reductasi sono stati sintetizzati e valutati da N. D'Alessandro (Università di Palermo) (Petrelli *et al.*, 2014) e della poli(ADP)ribosilpolimerasi (PARP inibitori) da G. Graziani (Università di Roma Tor Vergata) (Faraoni *et al.*, 2015). A. Genazzani (Università del Piemonte Orientale) esamina gli inibitori della nicotinamido-fosforibosiltransferasi come potenziali antitumorali (Galli *et al.*, 2013), Giovanna Caderni e collaboratori (Università di Firenze) hanno studiato la carci-

nogenesi del colon con modelli sperimentali (Femia *et al.*, 2015) e trovato che è controllata da un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (Femia *et al.*, 2013). Nell'Università di Pisa due gruppi di ricercatori sono molto attivi in campo chemioterapico e spesso interagiscono. Fra i lavori sui fattori genetici che influenzano la risposta ai farmaci e la prognosi, prodotti dal gruppo che fa riferimento a R. Danesi, citiamo quello di Del Re *et al.* (2015). Il gruppo di G. Bocci e collaboratori descrive l'uso di farmaci antitumorali in diverse forme neoplastiche, con particolare riguardo al cancro della tiroide (Fallahi *et al.*, 2015). Lo studio dell'associazione di farmaci antitumorali in diverse forme di cancro è il principale interesse di G. Sava e collaboratori (Università di Trieste) (Bergamo *et al.*, 2015). Milena Gusella (USLL18 Rovigo) collabora allo studio delle caratteristiche genetiche ed epigenetiche dei tumori (Danese *et al.*, 2015). Teresita Mazzei (Università di Firenze) ha partecipato ad un esteso studio sull'importanza di un polimorfismo della metilentetraidrofolato reductasi nel determinare la risposta alla chemioterapia nel cancro del colon retto (Cecchini *et al.*, 2015).

Biomarcatori ed aspetti terapeutici in tumori (prostata, seno) con quadri metastatici ossei sono stati studiati da G. Leto (Università di Palermo) ed è stato anche valutato, nella medesima Università, il ruolo preventivo sulla cancerogenesi della vit. D (Giammanco *et al.*, 2015). Emanuela Salvatorelli e G. Minotti (2015) studiano, all'Università Campus Bio-Medico di Roma, la tossicità dei farmaci antitumorali sulle funzioni cardiache e le possibilità di prevenirla. Nel campo della chemioterapia antivirale, D'Avolio (Ospedale Amedeo d'Aosta di Torino) si è dedicato allo studio della farmacogenetica e farmacocinetica inerenti la farmacoterapia dei virus HIV, HBV e HCV. Infine, i meccanismi della immunità e tolleranza naturali sono studiati da P. Puccetti (Università di Perugia) in collaborazione con diversi laboratori internazionali (Bessede *et al.*, 2014).

Contributo dell'IRCCS Mario Negri

Le ricerche nel campo della chemioterapia svolte dai ricercatori dell'IRCCS Mario Negri, spesso in collaborazione con gruppi stranieri, si sono rivolte alla terapia dei tumori. Sono stati studiati gli effetti dei retinoidi sulla crescita delle cellule neoplastiche nel cancro del seno (Garattini E. *et al.*, 2014; Zanetti *et al.*, 2015; Fisher *et al.*, 2015). Sempre nell'ambito della terapia del cancro del seno, ricerche sono state condotte sul trastuzumab nel Dipartimento di Metodi Epidemiologici (Negri *et al.*, 2014; Bonifazi *et al.*, 2014) anche sul problema della cardiotossicità di questo farmaco (Bonifazi *et al.*, 2013). Il trastuzumab è stato anche oggetto di valutazioni farmaco-economiche sul rapporto costo-ef-

ficacia nel cancro metastatizzato della mammella (Garattini L *et al.*, 2014). Dal Laboratorio di Informatica delle Scienze della Vita viene una sperimentazione clinica su erlotinib vs docetaxel come trattamento di seconda linea di pazienti con tumore polmonare avanzato non a piccole cellule (Garassino *et al.*, 2013). I. Floriani in collaborazione con numerosi altri gruppi ha documentato l'importanza della proteomica per predire la sopravvivenza nel tumore polmonare non a piccole cellule in pazienti trattati con erlotinib o chemioterapia (Gregorc *et al.*, 2014). Nel Dipartimento sopracitato, S. Marchini *et al.* (2013) hanno osservato che, nel carcinoma ovarico epiteliale, la resistenza alla chemioterapia con platino è associata ad una transizione da epiteliale a mesenchimale. Nel Dipartimento di Oncologia, V. Torri in collaborazione con ricercatori stranieri ha partecipato ad una metanalisi dalla quale risulta che il trattamento con platino e chemioterapia è più efficace del platino solo nel cancro ovarico platino-sensibile (Raja *et al.*, 2013). Nell'ambito del "Surrogate Lung Project Collaborative Group", ricercatori del Mario Negri hanno identificato gli *end point* surrogati per la valutazione della sopravvivenza complessiva nel carcinoma del polmone sottoposto a trattamento con chemioterapia e radioterapia (Mauguen *et al.*, 2013). M. Malvezzi *et al.* (2015) hanno condotto indagini epidemiologiche predittive sulla mortalità per tumori nel 2015 e confermato la tendenza favorevole della mortalità con una riduzione del 26% negli uomini e del 21% nelle donne rispetto al picco del 1988. Una analoga tendenza è stata rilevata per il carcinoma esofageo, con sensibili differenze fra i diversi paesi europei (Castro *et al.*, 2014).

Malerba *et al.* (2013) hanno condotto una meta-analisi sul rapporto fra consumo di caffè e mortalità da tumori e altre cause, concludendo che vi è una dimostrazione quantitativa che il consumo di caffè è inversamente correlato a tutte le cause di mortalità. Ciò è in accordo con lo studio di F. Bravi *et al.* (2013) nel quale si dimostra che il consumo di caffè riduce il rischio di carcinoma epatocellulare. D'Incalci e collaboratori hanno partecipato ad una sperimentazione clinica di fase 1/2 per valutare l'efficacia del lucinatif (Soria *et al.*, 2014) e studiano la trabectedina, un farmaco antitumorale di origine marina (D'Incalci *et al.*, 2013). Di questo farmaco è stata determinata la farmacocinetica (Zangaretti *et al.*, 2014), la sua capacità di inibire l'angiogenesi con diversi meccanismi (Dossi *et al.*, 2015) e la sua efficacia clinica sui liposarcomi mixoidi (Di Giandomenico *et al.*, 2014) e sul sarcoma di Ewing (Amaral *et al.*, 2015). L'importanza del fattore vascolare endoteliale di crescita C (VEGFC) nello sviluppo dei tumori ovarici, con un meccanismo autocrino e paracrino, è stata studiata da Decio *et al.* (2014). Pretto *et al.* (2015) dimostrano nel topo che gli inibitori della tirosinocinasi, oltre ad inibire l'angiogenesi, hanno anche azioni sul catabolismo proteico che riducono la cachessia. Tuttavia gli inibitori della ti-

rosinocinasi possono avere effetti negativi e facilitare lo sviluppo di metastasi. Il problema è stato studiato da Rovida *et al.* (2013) che nel topo hanno identificato i chemioterapici capaci di bloccare questi effetti. Bramati *et al.* (2014) del Dipartimento di Oncologia dell'Ospedale Fatebenefratelli di Milano hanno condotto uno studio di metanalisi che conferma la limitata efficacia delle terapie esistenti nel cancro del seno triplo negativo la cui patogenesi molecolare è ancora poco conosciuta. Ilaria Fuso Nerini *et al.* (2014) hanno esaminato, in una rassegna, la eterogeneità dei tumori nella distribuzione intratumorale dei farmaci e la loro efficacia dovuta alle differenze nella vascolarizzazione e densità dello stroma. Nel Dipartimento Ambiente e Salute è stata studiata la distribuzione di farmaci antitumorali nei tumori solidi mediante spettrometria di massa (Morosi *et al.*, 2013a; Morosi *et al.*, 2013b).

BIBLIOGRAFIA

- Alholle A, Brini AT, Gharanei S, Vaiyapuri S, Arrigoni E, Dallol A, Gentle D, Kishida T, Hiruma T, Avigad S, Grimer R, Maher ER, Latif F. Functional epigenetic approach identifies frequently methylated genes in Ewing sarcoma. *Epigenetics*. 2013; 8:1198-204.
- Amaral AT, Garofalo C, Frapolli R, Manara MC, Mancarella C, Uboldi S, Di Giandomenico S, Ordóñez JL, Sevillano V, Malaguarnera R, Picci P, Hassan AB, De Alava E, D'Incalci M, Scotlandi K. Trabectedin efficacy in Ewing sarcoma is greatly increased by combination with anti-IGF signaling agents. *Clin Cancer Res*. 2015; 21:1373-82.
- Belvedere R, Bizzarro V, Popolo A, Dal Piaz F, Vasaturo M, Picardi P, Parente L, Petrella A. Role of intracellular and extracellular annexin A1 in migration and invasion of human pancreatic carcinoma cells. *BMC Cancer*. 2014 16;14:961.
- Bergamo A, Riedel T, Dyson PJ, Sava G. Preclinical combination therapy of the investigational drug NAMI-A(+) with doxorubicin for mammary cancer. *Invest New Drugs*. 2015; 33:53-63.
- Bessedè A, Gargaro M, Pallotta MT, Matino D, Servillo G, Brunacci C, Bicciato S, Mazza EM, Macchiarulo A, Vacca C, Iannitti R, Tissi L, Volpi C, Belladonna ML, Orabona C, Bianchi R, Lanz TV, Platten M, Della Fazio MA, Piobbico D, Zelante T, Funakoshi H, Nakamura T, Gilot D, Denison MS, Guillemin GJ, DuHadaway JB, Prendergast GC, Metz R, Geffard M, Boon L, Pirro M, Iorio A, Veyret B, Romani L, Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P. Aryl hydrocarbon receptor control of a disease tolerance defence pathway. *Nature*. 2014; 511(7508):184-90.
- Bonifazi M, Franchi M, Rossi M, Moja L, Zambelli A, Zamboni A, Corrao G, La Vecchia C, Zocchetti C, Negri E. Trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer: a cohort study. *Oncologist*. 2013; 18:795-801.

- Bonifazi M, Franchi M, Rossi M, Zambelli A, Moja L, Zambon A, Corrao G, La Vecchia C, Zocchetti C, Negri E. Long term survival of HER2-positive early breast cancer treated with trastuzumab-based adjuvant regimen: a large cohort study from clinical practice. *Breast*. 2014; 23:573-8.
- Bonora S, Rusconi S, Calcagno A, Bracchi M, Viganò O, Cusato J, Lanzafame M, Trentalange A, Marinaro L, Siccardi M, D'Avolio A, Galli M, Di Perri G. Successful pharmacogenetics-based optimization of unboosted atazanavir plasma exposure in HIV-positive patients: a randomized, controlled, pilot study (the REYAGEN study). *J Antimicrob Chemother*. 2015; pii: dkv208.
- Bramati A, Girelli S, Torri V, Farina G, Galfrascoli E, Piva S, Moretti A, Dazzani MC, Sburlati P, La Verde NM. Efficacy of biological agents in metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2014; 40:605-13.
- Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:1413-1421.e1.
- Candi E, Agostini M, Melino G, Bernassola F. How the TP53 family proteins TP63 and TP73 contribute to tumorigenesis: regulators and effectors. *Hum Mutat*. 2014; 35:702-14.
- Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Negri E, La Vecchia C, Lunet N. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol*. 2014; 25:283-90.
- Cecchin E, Perrone G, Nobili S, Polesel J, De Mattia E, Zanusso C, Petreni P, Lonardi S, Pella N, D'Andrea M, Errante D, Rizzolio F, Mazzei T, Landini I, Mini E, Toffoli G. MTHFR-1298 A>C (rs1801131) is a predictor of survival in two cohorts of stage II/III colorectal cancer patients treated with adjuvant fluoropyrimidine chemotherapy with or without oxaliplatin. *Pharmacogenomics J*. 2015; 15:219-25.
- Ciaglia E, Torelli G, Pisanti S, Picardi P, D'Alessandro A, Laezza C, Malfitano AM, Fiore D, Pagano Zottola AC, Proto MC, Catapano G, Gazzero P, Bifulco M. Cannabinoid receptor CB1 regulates STAT3 activity and its expression dictates the responsiveness to SR141716 treatment in human glioma patients' cells. *Oncotarget*. 2015; 6:15464-81.
- Danese E, Minicozzi AM, Benati M, Montagnana M, Paviati E, Salvagno GL, Lima-Oliveira G, Gusella M, Pasini F, Lippi G, Guidi GC. Comparison of genetic and epigenetic alterations of primary tumors and matched plasma samples in patients with colorectal cancer. *PLoS One*. 2015; 10:e0126417.
- Decio A, Taraoletti G, Patton V, Alzani R, Perego P, Fruscio R, Jürgensmeier JM, Giavazzi R, Belotti D. Vascular endothelial growth factor c promotes ovarian carcinoma progression through paracrine and autocrine mechanisms. *Am J Pathol*. 2014; 184:1050-61. Erratum in: *Am J Pathol*. 2014; 184:2144.
- Del Re M, Michelucci A, Di Leo A, Cantore M, Bordonaro R, Simi P, Danesi R. Discovery of novel mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene associated with toxicity of fluoropyrimidines and viewpoint on preemptive pharmacogenetic screening in patients. *EPMA J*. 2015; 6:17.

- Di Giandomenico S, Frapolli R, Bello E, Uboldi S, Licandro SA, Marchini S, Beltrame L, Brich S, Mauro V, Tamborini E, Pilotti S, Casali PG, Grosso F, Sanfilippo R, Gronchi A, Mantovani R, Gatta R, Galmarini CM, Sousa-Faro JM, D'Incalci M. Mode of action of trabectedin in myxoid liposarcomas. *Oncogene*. 2014; 33:5201-10.
- D'Incalci M. Trabectedin mechanism of action: what's new? *Future Oncol*. 2013; 9 (12 Suppl):5-10.
- Dossi R, Frapolli R, Di Giandomenico S, Paracchini L, Bozzi F, Brich S, Castiglioni V, Borsotti P, Belotti D, Uboldi S, Sanfilippo R, Erba E, Giavazzi R, Marchini S, Pilotti S, D'Incalci M, Taraboletti G. Antiangiogenic activity of trabectedin in myxoid liposarcoma: involvement of host TIMP-1 and TIMP-2 and tumor thrombospondin-1. *Int J Cancer*. 2015; 136:721-9.
- Fallahi P, Ferrari SM, La Motta C, Materazzi G, Bocci G, Da Settimo F, Miccoli P, Antonelli A. CLM29 and CLM24, pyrazolopyrimidine derivatives, have antitumoral activity *in vitro* in anaplastic thyroid cancer, with or without BRAF mutation. *Endocrine*. 2015 Aug 19.
- Faraoni I, Compagnone M, Lavorgna S, Angelini DF, Cencioni MT, Piras E, Panetta P, Ottone T, Dolci S, Venditti A, Graziani G, Lo-Coco F. BRCA1, PARP1 and γ H2AX in acute myeloid leukemia: Role as biomarkers of response to the PARP inhibitor olaparib. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852:462-72.
- Femia AP, Luceri C, Soares PV, Lodovici M, Caderni G. Multiple mucin depleted foci, high proliferation and low apoptotic response in the onset of colon carcinogenesis of the PIRC rat, mutated in Apc. *Int J Cancer*. 2015; 136:E488-95.
- Femia AP, Raimondi L, Maglieri G, Lodovici M, Mannucci E, Caderni G. Long-term treatment with Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, reduces colon carcinogenesis and reactive oxygen species in 1,2-dimethylhydrazine-induced rats. *Int J Cancer*. 2013; 133:2498-503.
- Fisher JN, Terao M, Fratelli M, Kurosaki M, Paroni G, Zanetti A, Gianni M, Bolis M, Lupi M, Tsykin A, Goodall GJ, Garattini E. MicroRNA networks regulated by all-trans retinoic acid and Lapatinib control the growth, survival and motility of breast cancer cells. *Oncotarget*. 2015; 6: 13176-200.
- Fuso Nerini I, Morosi L, Zucchetti M, Ballerini A, Giavazzi R, D'Incalci M. Intratumor heterogeneity and its impact on drug distribution and sensitivity. *Clin Pharmacol Ther*. 2014; 96: 224-38.
- Galli U, Travelli C, Massarotti A, Fakhfour G, Rahimian R, Tron GC, Genazzani AA. Medicinal chemistry of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors. *J Med Chem*. 2013; 56:6279-96.
- Garassino MC, Martelli O, Broggin M, Farina G, Veronese S, Rulli E, Bianchi F, Bettini A, Longo F, Moscetti L, Tomirotti M, Marabese M, Ganzinelli M, Lauricella C, Labianca R, Floriani I, Giaccone G, Torri V, Scanni A, Marsoni S; TAILOR trialists. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14:981-8.
- Garattini E, Bolis M, Garattini SK, Fratelli M, Centritto F, Paroni G, Gianni M, Zanetti A, Pagani A, Fisher JN, Zambelli A, Terao

- M. Retinoids and breast cancer: from basic studies to the clinic and back again. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40:739-49.
- Garattini L, van de Vooren K, Curto A. Cost-effectiveness of trastuzumab in metastatic breast cancer: mainly a matter of price in the EU? *Health Policy.* 2015; 119:212-6.
 - Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, Aiello S, Crescimanno M, Flandina C, Tumminello FM, Leto G. Vitamin D in cancer chemoprevention. *Pharm Biol.* 2015; 53:1399-434.
 - Lesma E, Chiamonte E, Ancona S, Orpiani E, Di Giulio AM, Gorio A. Anti-EGFR antibody reduces lung nodules by inhibition of EGFR-pathway in a model of lymphangioleiomyomatosis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 315240.
 - Gregorc V, Novello S, Lazzari C, Barni S, Aieta M, Mencoboni M, Grossi F, De Pas T, de Marinis F, Bearz A, Floriani I, Torri V, Bulotta A, Cattaneo A, Soria JC, DeBraud F, Bahleda R, Adamo B, Andre F, Dienstmann R, Delmonte A, Cereda R, Isaacson J, Litten J, Allen A, Dubois F, Saba C, Robert R, D'Incalci M, Zucchetti M, Camboni MG, Tabernero J. Phase I/IIa study evaluating the safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lucitanib in advanced solid tumors. *Ann Oncol.* 2014; 25:2244-51. Erratum in: *Ann Oncol.* 2015; 26:445.
 - Malerba S, Turati F, Galeone C, Pelucchi C, Verga F, La Vecchia C, Tavani A. A meta-analysis of prospective studies of coffee consumption and mortality for all causes, cancers and cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28:527-39.
 - Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol.* 2015; 26:779-86.
 - Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, Mandrekar SJ, Belani CP, Shepherd FA, Eisen T, Pang H, Collette L, Sause WT, Dahlberg SE, Crawford J, O'Brien M, Schild SE, Parmar M, Tierney JF, Le Pechoux C, Michiels S. Surrogate Lung Project Collaborative Group. Surrogate endpoints for overall survival in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol.* 2013; 14:619-26.
 - Morosi L, Spinelli P, Zucchetti M, Pretto F, Carrà A, D'Incalci M, Giavazzi R, Davoli E. Determination of paclitaxel distribution in solid tumors by nano-particle assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging. *PLoS One.* 2013; 8:e72532.
 - Morosi L, Zucchetti M, D'Incalci M, Davoli E. Imaging mass spectrometry: challenges in visualization of drug distribution in solid tumors. *Curr Opin Pharmacol.* 2013; 13:807-12.
 - Napolitano S, Martini G, Rinaldi B, Martinelli E, Donniacuo M, Berrino L, Vitagliano D, Morgillo F, Barra G, De Palma R, Merolla F, Ciardiello F, Troiani T. Primary and Acquired Resistance of Colorectal Cancer to Anti-EGFR Monoclonal Antibody Can Be Overcome by Combined Treatment of Regorafenib with Cetuximab. *Clin Cancer Res.* 2015; 21:2975-83.
 - Negri E, Zambelli A, Franchi M, Rossi M, Bonifazi M, Corrao G, Moja L, Zocchetti C, La Vecchia C. Effectiveness of trastuzumab in first-line HER2+ metastatic

- breast cancer after failure in adjuvant setting: a controlled cohort study. *Oncologist*. 2014; 19:1209-15.
- Pisanti S, Picardi P, Ciaglia E, Margarucci L, Ronca R, Giacomini A, Malfitano AM, Casapullo A, Laezza C, Gazzero P, Bifulco M. Antiangiogenic effects of N6-isopen-tenyladenosine, an endogenous isoprenoid end product, mediated by AMPK activation. *FASEB J*. 2014; 28:1132-44.
 - Petrelli R, Meli M, Vita P, Torquati I, Ferro A, Vodnala M, D'Alessandro N, Tolomeo M, Del Bello F, Kusumanchi P, Franchetti P, Grifantini M, Jayaram HN, Hofer A, Cappellacci L. From the covalent linkage of drugs to novel inhibitors of ribonucleotide reductase: synthesis and biological evaluation of valproic esters of 3'-C-methyladenosine. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014; 24:5304-9.
 - Pretto F, Ghilardi C, Moschetta M, Bassi A, Rovida A, Scarlato V, Talamini L, Fiordaliso F, Bisighini C, Damia G, Bani MR, Piccirillo R, Giavazzi R. Sunitinib prevents cachexia and prolongs survival of mice bearing renal cancer by restraining STAT3 and MuRF-1 activation in muscle. *Oncotarget*. 2015; 6:3043-54.
 - Raja FA, Counsell N, Colombo N, Pfisterer J, du Bois A, Parmar MK, Vergote IB, Gonzalez-Martin A, Alberts DS, Plante M, Torri V, Ledermann JA. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol*. 2013; 24:3028-34.
 - Rovida A, Castiglioni V, Decio A, Scarlato V, Scanziani E, Giavazzi R, Cesca M. Chemotherapy counteracts metastatic dissemination induced by antiangiogenic treatment in mice. *Mol Cancer Ther*. 2013; 12:2237-47. Erratum in: *Mol Cancer Ther*. 2014; 13:270.
 - Salvatorelli E, Menna P, Cantalupo E, Chello M, Covino E, Wolf FI, Minotti G. The concomitant management of cancer therapy and cardiac therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Jan 14. pii: S0005-2736(15)00007-3.
 - Soria JC, DeBraud F, Bahleda R, Adamo B, Andre F, Dienstmann R, Delmonte A, Cereda R, Isaacson J, Litten J, Allen A, Dubois F, Saba C, Robert R, D'Incalci M, Zucchetti M, Camboni MG, Tabernero J. Phase I/IIa study evaluating the safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lucitanib in advanced solid tumors. *Ann Oncol*. 2014; 25:2244-51. Erratum in: *Ann Oncol*. 2015; 26:445.
 - Zanetti A, Affatato R, Centritto F, Fratelli M, Kurosaki M, Barzago MM, Bolis M, Terao M, Garattini E, Paroni G. All-trans-retinoic Acid Modulates the Plasticity and Inhibits the Motility of Breast Cancer Cells: Role of Notch1 and Transforming Growth Factor (TGF β). *J Biol Chem*. 2015; 290:17690-709.



FARMACOLOGIA CARDIOVASCOLARE

Le ricerche di farmacologia cardiovascolare sono state rivolte allo studio di meccanismi fisiopatologici in rapporto a patologie specifiche e agli effetti di farmaci attivi sul sistema cardiovascolare. Maria Cristina Breschi e collaboratori (Università di Pisa) studiano i meccanismi della cardioprotezione, in situazione di ischemia miocardica, mediati dai canali del potassio mitocondriali (Testai *et al.*, 2015a) e l'interazione fra NO e H₂S nella regolazione della circolazione coronarica (Testai *et al.*, 2015b). Fra i gruppi più attivi nella ricerca cardiovascolare vi è quello di Elena Tremoli (Università di Milano) di cui citiamo un recente lavoro nel quale è stato esaminato se bassi livelli di Vit. D sono un fattore di rischio per l'insorgenza di sindromi coronariche acute (De Metrio *et al.*, 2015) e uno dedicato ad uno studio proteomico di cellule cardiomiocitiche (Brioschi *et al.*, 2015). Le interazioni fra cellule dendritiche e cellule muscolari lisce delle coronarie con conseguente infiammazione e rimodellamento della parete vascolare sono state studiate nel laboratorio di Amelia Filippelli (Università di Salerno) (Paccosi *et al.*, 2014). A. Mugelli, Elisabetta Cerbai e collaboratori (Università di Firenze) affrontano numerosi aspetti della patologia e farmacologia cardiovascolare quali i fattori genetici, morfologici e clinici della cardiomiopatia ipertrofica (Coppini *et al.*, 2014a), il ruolo e la farmacologia dei canali HCN (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated*) (Sartiani *et al.*, 2015) e la caratterizzazione dei cardiomiociti umani (Coppini *et al.*, 2014b). Nel laboratorio di S. Amoroso (Università di Ancona) Magi *et al.* (2015) hanno trovato che l'ipertrofia cardiaca da lipopolisaccaride batterico (LPS) è legata ad una alterazione nell'espressione dello scambiatore NCX1 per Na⁺/Ca²⁺ e l'inibitore specifico SN-6 è in grado di antagonizzarla. S. Guarini e collaboratori (Università di Modena e Reggio Emilia) hanno dimostrato la protezione esercitata dalla melanocortina e suoi derivati sul cuore di ratti sottoposti ad arresto cardiaco (Ottani *et al.*, 2014). Il gruppo M. D'Amico, in collaborazione con F. Rossi (Seconda Università di Napoli), studiano, in un modello murino, l'efficacia dell'ossigeno e dell'ozono nel migliorare le prestazioni cardiache e muscolari (Di Filippo *et al.*, 2015).

Sempre alla Seconda Università di Napoli, B. Rinaldi, in collaborazione con F. Rossi, affronta diversi problemi di patologia e farmacologia del sistema cardiocircolatorio: fra i lavori più recenti l'efficacia dei β -bloccanti nel rimodellamento cardiaco in ratti con scompenso cardiaco (Rinaldi *et al.*, 2015a), le conseguenze cerebrali dell'infarto cardiaco e l'efficacia dell'attività fisica nel prevenirle (Rinaldi *et al.*, 2015b); R. Marfella ha studiato il ruolo del microRNA circolante nel rimodellamento cardiaco in pazienti con insufficienza cardiaca (Marfella *et al.*, 2013). I meccanismi dell'ipercoagulabilità del sangue in soggetti colpiti da infarto sono stati esaminati da G. Rossoni e collaboratori (Università di Milano) (Pinelli *et al.*, 2014). Emanuela Salvatorelli (Università Campus Bio-Medico di Roma) studia la tossicità dei farmaci antitumorali sulle funzioni cardiache e la possibilità di prevenirla (Salvatorelli *et al.*, 2015). La cardiotossicità da antitumorali è argomento di ricerca del gruppo Rossi-Berrino (Seconda Università di Napoli) che dal 1994 studia gli aspetti cellulari e molecolari dello scompenso cardiaco indotto da antracicline.

Più di recente, anche con il contributo di A. De Angelis, particolare attenzione è stata rivolta al ruolo delle cellule staminali cardiache (De Angelis *et al.*, 2013) e all'identificazione di potenziali target farmacologici, quali SIRT-1 (Piegari *et al.*, 2015).

L'aterosclerosi è un importante fattore patogenetico nella patologia cardiovascolare e di essa si occupano diversi laboratori. F. Bernini e collaboratori (Università di Parma) studiano il trasporto e l'efflusso del colesterolo, argomento sul quale hanno scritto un capitolo per un volume degli Handbooks Exp Pharmacol. (Favari *et al.*, 2015). C. R. Sirtori e collaboratori (Università di Milano) studiano le dislipidemie, un importante fattore di rischio cardiovascolare, e l'impiego delle statine (Mombelli *et al.*, 2015); A. L. Catapano e collaboratori (Università di Milano) si occupano degli aspetti genetici ed epidemiologici della aterosclerosi (Dhyani *et al.*, 2015), dello spessore dell'intima e della media carotidea come importante indice per seguire la progressione della malattia aterosclerotica, anche in diabetici (Lorenz *et al.*, 2015), e del ruolo fondamentale delle LDL (Low Density Lipoproteins) nella patogenesi della aterosclerosi (Catapano e Ference, 2015). P. Maffia (Università di Napoli Federico II), in collaborazione con ricercatori stranieri, si occupa dei rapporti fra aterosclerosi, immunità e infiammazione (Sage *et al.*, 2015).

Contributo dell'IRCCS Mario Negri

L'impegno dell'IRCCS Mario Negri nella ricerca in campo cardiologico è iniziato da molti anni ed è soprattutto noto per l'impegno nel Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) del quale è

stato uno dei promotori. Il Gruppo continua la sua attività a carattere clinico come è dimostrato dalla partecipazione al recente studio sul rischio di ictus in pazienti con insufficienza cardiaca cronica (Abdul Rahim *et al.*, 2015) e allo studio sull'uso di vino in pazienti con insufficienza cardiaca cronica, nel quale si dimostra per la prima volta che un consumo moderato è associato a migliori condizioni di salute, minore prevalenza di depressione e di infiammazione vascolare, miglioramenti che tuttavia non si traducono in una situazione clinica più favorevole a 4 anni di distanza (Cosmi *et al.*, 2015). Il Gruppo ha partecipato a studi sui vantaggi dell'assunzione di acidi grassi polinsaturi nell'insufficienza cardiaca (Masson *et al.*, 2013). Ristagno *et al.* (2014) hanno studiato, in collaborazione con ricercatori finlandesi, il metabolismo del triptofano e i livelli dei suoi metaboliti, fra i quali la chinurenina, in pazienti colpiti da arresto cardiaco come indici della gravità dello shock e della prognosi.

BIBLIOGRAFIA

- Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, Jhund PS, Latini R, Tognoni G, Wikstrand J, Kjekshus J, Lip GY, Maggioni AP, Tavazzi L, Lees KR, McMurray JJ; Investigators of the Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA); GISSI-Heart Failure (GISSI-HF) Committees and Investigators. Risk of Stroke in Chronic Heart Failure Patients Without Atrial Fibrillation: Analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials. *Circulation*. 2015; 131:1486-94.
- Brioschi M, Lento S, Barcella S, Nasim MT, Ghilardi S, Barbieri SS, Tremoli E, Banfi C. Data for proteomic analysis of murine cardiomyocytic HL-1 cells treated with siRNA against tissue factor. *Data Brief*. 2015;3:117-9.
- Catapano AL, Ference BA. IMPROVE-IT and genetics reaffirm the causal role of LDL in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2015; 241:498-501.
- Coppini R, Ho CY, Ashley E, Day S, Ferrantini C, Girolami F, Tomberli B, Bardi S, Torricelli F, Cecchi F, Mugelli A, Poggesi C, Tardiff J, Olivetto I. Clinical phenotype and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with thin-filament gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2014a; 64:2589-600.
- Coppini R, Ferrantini C, Aiazzi A, Mazzoni L, Sartiani L, Mugelli A, Poggesi C, Cerbai E. Isolation and functional characterization of human ventricular cardiomyocytes from fresh surgical samples. *J Vis Exp*. 2014b; (86). doi: 10.3791/51116
- Cosmi F, Di Giulio P, Masson S, Finzi A, Marfisi RM, Cosmi D, Scarano M, Tognoni G, Maggioni AP, Porcu M, Boni S, Cutrupi G, Tavazzi L, Latini R; GISSI-HF Investiga-

- tors. Regular wine consumption in chronic heart failure: impact on outcomes, quality of life, and circulating biomarkers. *Circ Heart Fail.* 2015; 8:428-37.
- De Angelis A, Piegari E, Cappetta D, Russo R, Esposito G, Ciuffreda LP, Ferraiolo FA, Frati C, Fagnoni F, Berrino L, Quaini F, Rossi F, Urbanek K. SIRT1 activation rescues doxorubicin-induced loss of functional competence of human cardiac progenitor cells. *Int J Cardiol.* 2015 Jun 15; 189:30-44. A. De Angelis and E. Piegari are contributed equally to this work.
 - De Metro M, Milazzo V, Rubino M, Cabiati A, Moltrasio M, Marana I, Campodonico J, Cosentino N, Veglia F, Bonomi A, Camera M, Tremoli E, Marenzi G. Vitamin D plasma levels and in-hospital and 1-year outcomes in acute coronary syndromes: a prospective study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94:e857.
 - Dhyani A, Tibolla G, Baragetti A, Garlaschelli K, Pellegatta F, Grigore L, Norata GD, Catapano AL. IDOL N342S Variant, Atherosclerosis Progression and Cardiovascular Disorders in the Italian General Population. *PLoS One.* 2015; 10:e0122414.
 - Di Filippo C, Trotta MC, Maisto R, Siniscalco D, Luongo M, Mascolo L, Alfano R, Accardo M, Rossi C, Ferraraccio F, D'Amico M. Daily Oxygen/O3 Treatment Reduces Muscular Fatigue and Improves Cardiac Performance in Rats Subjected to Prolonged High Intensity Physical Exercise. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015:190640.
 - Favari E, Chroni A, Tietge UJ, Zanotti I, Escolà-Gil JC, Bernini F. Cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Handb Exp Pharmacol.* 2015; 224:181-206.
 - Lorenz MW, Price JF, Robertson C, Bots ML, Polak JF, Poppert H, Kavousi M, Dörr M, Stensland E, Ducimetiere P, Ronkainen K, Kiechl S, Sitzer M, Rundek T, Lind L, Liu J, Bergström G, Grigore L, Bokemark L, Frier A, Yanez D, Bickel H, Ikram MA, Völzke H, Johnsen SH, Empana JP, Tuomainen TP, Willeit P, Steinmetz H, Desvarieux M, Xie W, Schmidt C, Norata GD, Suarez C, Sander D, Hofman A, Schminke U, Mathiesen E, Plichart M, Kauhanen J, Willeit J, Sacco RL, McLachlan S, Zhao D, Fagerberg B, Catapano AL, Gabriel R, Franco OH, Bülbül A, Scheck-enbach F, Pflug A, Gao L, Thompson SG. Carotid Intima Media Thickness Progression and Risk of Vascular Events in People With Diabetes: Results From the PROG-IMT Collaboration. *Diabetes Care.* 2015 Jul 15. pii: dc142732.
 - Magi S, Nasti AA, Gratteri S, Castaldo P, Bompadre S, Amoroso S, Lariccia V. Gram-negative endotoxin lipopolysaccharide induces cardiac hypertrophy: detrimental role of Na(+)-Ca(2+) exchanger. *Eur J Pharmacol.* 2015; 746:31-40.
 - Marchini S, Fruscio R, Clivio L, Beltrame L, Porcu L, Fuso Nerini I, Cavalieri D, Chiorino G, Cattoretti G, Mangioni C, Milani R, Torri V, Romualdi C, Zambelli A, Romano M, Signorelli M, di Giandomenico S, D'Incalci M. Resistance to platinum-based chemotherapy is associated with epithelial to mesenchymal transition in epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 520-30.
 - Marfella R, Di Filippo C, Potenza N, Sardu C, Rizzo MR, Siniscalchi M, Musacchio E, Barbieri M, Mauro C, Mosca N, Solimene F, Mottola MT, Russo A, Rossi F, Paolisso G, D'Amico M. Circulating microRNA changes in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: respon-

- ders vs. non-responders. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15:1277-88.
- Masson S, Marchioli R, Mozaffarian D, Bernasconi R, Milani V, Dragani L, Tacconi M, Marfisi RM, Borgese L, Cirrincione V, Febo O, Nicolis E, Maggioni AP, Tognoni G, Tavazzi L, Latini R. Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids in chronic heart failure in the GISSI-Heart Failure Trial: relation with fish intake, circulating biomarkers, and mortality. *Am Heart J.* 2013; 165: 208-15.
 - Mombelli G, Bosisio R, Calabresi L, Magni P, Pavanello C, Pazzucconi F, Sirtori CR. Gender-related lipid and/or lipoprotein responses to statins in subjects in primary and secondary prevention. *J Clin Lipidol.* 2015; 9:226-33.
 - Ottani A, Neri L, Canalini F, Calevro A, Rossi R, Cappelli G, Ballestri M, Giuliani D, Guarini S. Protective effects of the melanocortin analog NDP- α -MSH in rats undergoing cardiac arrest. *Eur J Pharmacol.* 2014; 745:108-16.
 - Paccosi S, Musilli C, Caporale R, Gelli AM, Guasti D, Clemente AM, Torcia MG, Filippelli A, Romagnoli P, Parenti A. Stimulatory interactions between human coronary smooth muscle cells and dendritic cells. *PLoS One.* 2014; 9: e99652.
 - Piegari E, De Angelis A, Cappetta D, Russo R, Esposito G, Costantino S, Graiani G, Frati C, Prezioso L, Berrino L, Urbanek K, Quaini F, Rossi F. Doxorubicin induces senescence and impairs function of human cardiac progenitor cells. *Basic Res Cardiol.* 2013; 108(2):334. E. Piegari and A. De Angelis are contributed equally to this work.
 - Pinelli A, Trivulzio S, Rossoni G. Activated partial thromboplastin time correlates with methoxyhydroxyphenylglycol in acute myocardial infarction patients: therapeutic implications for patients at cardiovascular risk. *In Vivo.* 2014; 28:99-104.
 - Rinaldi B, Donniacuo M, Sodano L, Gritti G, Martuscelli E, Orlandi A, Rafaniello C, Rossi F, Calzetta L, Capuano A, Matera MG. Effects of chronic treatment with the new ultra-long-acting β 2-adrenoceptor agonist indacaterol alone or in combination with the β 1 -adrenoceptor blocker metoprolol on cardiac remodelling. *Br J Pharmacol.* 2015; 172:3627-37.
 - Rinaldi B, Guida F, Furiano A, Donniacuo M, Luongo L, Gritti G, Urbanek K, Messina G, Maione S, Rossi F, de Novellis V. Effect of Prolonged Moderate Exercise on the Changes of Nonneuronal Cells in Early Myocardial Infarction. *Neural Plast.* 2015; 2015:265967.
 - Ristagno G, Latini R, Vaahersalo J, Masson S, Kurola J, Varpula T, Lucchetti J, Fracasso C, Guiso G, Montanelli A, Barlera S, Gobbi M, Tiainen M, Pettilä V, Skrifvars MB; FINNRESUSCI Investigators. Early activation of the kynurenine pathway predicts early death and long-term outcome in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Heart Assoc.* 2014 Aug 4;3(4).
 - Sage AP, Murphy D, Maffia P, Masters LM, Sabir SR, Baker LL, Cambrook H, Finigan AJ, Ait-Oufella H, Grassia G, Harrison JE, Ludewig B, Reith W, Hansson GK, Reizis B, Hugues S, Mallat Z. MHC Class II-restricted antigen presentation by plasmacytoid dendritic cells drives proatherogenic T cell immunity. *Circulation.* 2014; 130:1363-73.
 - Salvatorelli E, Menna P, Cantalupo E, Chello M, Covino E, Wolf FI, Minotti G. The concomitant management of cancer

therapy and cardiac therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Jan 14. pii: S0005-2736(15)00007-3.

- Sartiani L, Romanelli MN, Mugelli A, Cerbai E. Updates on HCN channels in the heart: function, dysfunction and pharmacology. *Curr Drug Targets*. 2015 May 31.

- Testai L, D'Antongiovanni V, Piano I, Martelli A, Citi V, Duranti E, Viridis A, Blandizzi C, Gargini C, Breschi MC, Calderone

V. Different patterns of H₂S/NO activity and cross-talk in the control of the coronary vascular bed under normotensive or hypertensive conditions. *Nitric Oxide*. 2015a; 47: 25-33.

- Testai L, Rapposelli S, Martelli A, Breschi MC, Calderone V. Mitochondrial potassium channels as pharmacological target for cardioprotective drugs. *Med Res Rev*. 2015b; 35:520-53.



FARMACOLOGIA DEL RENE

Nella SIF questo campo della farmacologia trova cultori solo fra gli studiosi dell'IRCCS Mario Negri. Essi afferiscono al Centro Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, al Centro Maria Astori ed al Dipartimento di Ingegneria Biomedica, sono interessati a problemi di fisiopatologia, rigenerazione e farmacoterapia del rene e fanno riferimento al Prof. Giuseppe Remuzzi. La loro produzione scientifica è molto vasta e va da problemi di fisiopatologia e di rigenerazione renale, sui quali peraltro non riteniamo doversi trattare in questa rassegna, alle ricerche di carattere farmacologico e terapeutico che saranno qui prese in esame.

Ampi studi sono stati condotti sull'impiego del rituximab nelle sindromi nefrotiche (Ruggenenti *et al.*, 2014) e nell'ambito della nefropatia membranosa idiopatica (Chen *et al.*, 2014; Cravedi *et al.*, 2014) ed in tali affezioni il titolo di anticorpi antifosfolipasi A2 predice l'esito (Ruggenenti *et al.*, 2015). N. Marasà *et al.* (2014) hanno trovato effetti positivi con una dose singola di rituximab nella glomerulosclerosi refrattaria totale. Il paricalcicolo si è rivelato utile nell'iperparatiroidismo secondario nel trapianto renale (Trillini *et al.*, 2015). Un analogo della somatostatina a lunga durata di azione è stato impiegato nella malattia renale autosomica policistica (ADPKD) (Caroli *et al.*, 2013) (studio ALADIN). In soggetti sottoposti a trapianto renale, l'alemtuzumab ha determinato un depauperamento, specie iniziale, delle cellule B molto superiore a quello rilevabile con basiliximab associato a basse dosi di globuline antitimociti (RATG), ma gli effetti sulla conservazione del trapianto sembrano stati migliori con l'associazione (Todeschini *et al.*, 2013). Secondo G. Gentile *et al.* (2015) l'associazione basiliximab/RATG è risultata più attiva del solo basiliximab nell'ostacolare la reazione di rigetto.

Marina Noris *et al.* (2014) hanno studiato l'eculizumab, un anticorpo monoclonale che agisce sulla frazione proteica C5 del complemento bloccandone la demolizione e così interrompendo il processo di distruzione cellulare mediato dal complemento, in pazienti affetti da sindrome emolitico-uremica atipica, definendone le modalità d'uso. L'eculizumab si è dimostrato molto effi-

cace in un bambino con nefropatia diffusa lupica proliferativa resistente alla terapia convenzionale (Coppo *et al.*, 2015). Nella sindrome di Alport (dal cognome della scopritrice), una malattia genetica rara caratterizzata da glomerulo nefrite membranosa proliferativa ad evoluzione progressiva, ipoacusia fino alla sordità e spesso anche lesioni oculari, è stata sperimentata con buoni risultati una complessa terapia con ACE inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina, calcio antagonisti e statine (Daina *et al.*, 2015).

È stato anche esaminato il ruolo del sistema renina-angiotensina RAS nella patologia renale. Gagliardini *et al.* (2013) hanno studiato il meccanismo mediante il quale l'angiotensina II contribuisce alla disfunzione renale diabetica. Gentile *et al.* (2015) e Remuzzi *et al.* (2015) hanno valutato l'efficacia del blocco duale del sistema renina-angiotensina nel ridurre la proteinuria e il danno strutturale nella insufficienza renale cronica e dimostrato la rigenerazione della vascolatura renale. Ruggenti e Remuzzi (2015) hanno discusso l'associazione della neprilisina, inibitore delle vasopeptidasi, con inibitori del sistema RAS in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia evidenziandone aspetti negativi e positivi eventualmente inversi per il rene e per il cuore in diabetici di tipo 2. Morigi *et al.* (2015) hanno dimostrato, in un modello murino di danno renale acuto, che un miglioramento della funzione mitocondriale indotto dall'aumento della sirtuina-3 protegge da lesioni renali acute. Rurali *et al.* (2013) hanno studiato il genotipo di ADAMTS13 (una disintegrina e metalloproteasi contenente zinco che scinde il fattore trombogeno di von Willebrands) che permette di identificare i pazienti affetti da diabete a più alto rischio di complicazioni cardiache e renali e identificato la variante che è associata a minore attività proteolitica, più alto rischio di complicazioni croniche e migliore risposta alla terapia con ACE inibitori.

Parmanova *et al.* (2013) hanno condotto uno studio clinico randomizzato, crossover, controllato, con placebo, sul daglutril, un farmaco sperimentale inibitore dell'enzima convertente l'endotelina e l'endopeptidasi neutra, in soggetti diabetici di tipo 2 nefropatici con albuminuria e dimostrato che il farmaco migliora il controllo della pressione nei pazienti ipertesi, ha un accettabile grado di sicurezza e offre un nuovo approccio all'ipertensione in una popolazione ad alto rischio.

Il bindarit, un farmaco antiinfiammatorio sintetizzato anni fa da un'industria farmaceutica italiana, si è dimostrato efficace nella malattia policistica renale del ratto grazie alla sua capacità di inibire la MCP-1 (*Monocytic Chemotactic Protein*) (Zoja *et al.*, 2015).

I ricercatori del Mario Negri hanno partecipato a una estesa sperimentazione clinica sul bardoxolone metil, un triterpenoide basato sulla struttura dell'acido oleanolico induttore della via KEAP1-Nrf2 ed inibitore del fattore di trascrizione

NFκB in linee cellulari umane in coltura, dotato di attività antinfiammatoria e antiossidante che era sembrato utile nel trattamento di varie forme di nefropatia, specie diabetiche. Una fase 3 terminata nel 2013 (De Zeeuw, 2013) ha fatto rilevare un più elevato numero di eventi cardiovascolari, quali insufficienza cardiaca e un maggior numero di ospedalizzazioni e morte. Una successiva analisi retrospettiva condotta da ricercatori belgi ha dimostrato che la incidenza di eventi cardiovascolari era equivalente a quella rilevata tra i trattati con placebo, non considerando i pazienti con eventi cardiovascolari progressivi e quelli con elevato titolo di BNF, lasciando pertanto ancora aperta la possibilità che il farmaco sia utile. Effetti sfavorevoli del bardoxolone metil sono stati osservati anche in ratti con nefropatia diabetica (Zoja *et al.*, 2013).

BIBLIOGRAFIA

- Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A, Visciano B, Imbriaco M, Messa P, Cerutti R, Dugo M, Cancian L, Buongiorno E, De Pascalis A, Gaspari F, Carrara F, Rubis N, Prandini S, Remuzzi A, Remuzzi G, Ruggenenti P; ALADIN study group. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013; 382(9903):1485-95.
- Chen Y, Schieppati A, Chen X, Cai G, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Perna A. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 10:CD004293.
- Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Martino S, Vergano L, Lastauka I, Schieppati A, Noris M, Tovo PA, Remuzzi G. Dramatic effects of eculizumab in a child with diffuse proliferative lupus nephritis resistant to conventional therapy. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30:167-72.
- Cravedi P, Remuzzi G, Ruggenenti P. Rituximab in primary membranous nephropathy: first-line therapy, why not? *Nephron Clin Pract*. 2014; 128:261-9.
- Daina E, Cravedi P, Alpa M, Roccatello D, Gamba S, Perna A, Gaspari F, Remuzzi G, Ruggenenti P. A multidrug, antiproteinuric approach to Alport syndrome: a ten-year cohort study. *Nephron*. 2015; 130:13-20.
- De Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, Bakris GL, Chin M, Christ-Schmidt H, Goldsberry A, Houser M, Krauth M, Lambers Heerspink HJ, McMurray JJ, Meyer CJ, Parving HH, Remuzzi G, Toto RD, Vaziri ND, Wanner C, Wittes J, Wroldstad D, Chertow GM; BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2492-503.
- Gagliardini E, Perico N, Rizzo P, Buelli S, Longaretti L, Perico L, Tomasoni S, Zoja C, Macconi D, Morigi M, Remuzzi G, Benigni A. Angiotensin II contributes to diabetic renal dysfunction in rodents and humans via Notch1/Snai pathway. *Am J Pathol*. 2013; 183:119-30.

- Gentile G, Remuzzi G, Ruggenenti P. Dual renin-angiotensin system blockade for nephroprotection: still under scrutiny. *Nephron*. 2015; 129:39-41.
- Marasà M, Cravedi P, Ruggiero B, Ruggenenti P. Refractory focal segmental glomerulosclerosis in the adult: complete and sustained remissions of two episodes of nephrotic syndrome after a single dose of rituximab. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014. pii: bcr2014205507.
- Morigi M, Perico L, Rota C, Longaretti L, Conti S, Rottoli D, Novelli R, Remuzzi G, Benigni A. Sirtuin 3-dependent mitochondrial dynamic improvements protect against acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2015; 125:715-26.
- Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, Macor P, Banterla F, Bresin E, Tripodo C, Bettoni S, Donadelli R, Valoti E, Tedesco F, Amore A, Coppo R, Ruggenenti P, Gotti E, Remuzzi G. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood*. 2014; 124:1715-26.
- Parvanova A, van der Meer IM, Iliev I, Perna A, Gaspari F, Trevisan R, Bossi A, Remuzzi G, Benigni A, Ruggenenti P; Daglutril in Diabetic Nephropathy Study Group. Effect on blood pressure of combined inhibition of endothelin-converting enzyme and neutral endopeptidase with daglutril in patients with type 2 diabetes who have albuminuria: a randomised, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1:19-27.
- Remuzzi A, Sangalli F, Macconi D, Tomasoni S, Cattaneo I, Rizzo P, Bonandrini B, Bresciani E, Longaretti L, Gagliardini E, Conti S, Benigni A, Remuzzi G. Regression of Renal Disease by Angiotensin II Antagonism Is Caused by Regeneration of Kidney Vasculature. *J Am Soc Nephrol*. 2015 June 26. pii: ASN.2014100971.
- Ruggenenti P, Remuzzi G. Combined neprilysin and RAS inhibition for the failing heart: straining the kidney to help the heart? *Eur J Heart Fail*. 2015; 17:468-71.
- Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, Suardi F, Gagliardini E, Orisio S, Benigni A, Ronco P, Remuzzi G. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Mar 24. pii: ASN.2014070640.
- Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasà M, Chianca A, Rubis N, Ene-Iordache B, Rudnicki M, Pollastro RM, Capasso G, Pisani A, Pennesi M, Emma F, Remuzzi G; Rituximab in Nephrotic Syndrome of Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Minimal Change Disease Or Focal Segmental Glomerulosclerosis (NEMO) Study Group. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25:850-63.
- Rurali E, Noris M, Chianca A, Donadelli R, Banterla F, Galbusera M, Gherardi G, Gastoldi S, Parvanova A, Iliev I, Bossi A, Haefliger C, Trevisan R, Remuzzi G, Ruggenenti P; BENEDICT Study Group. ADAMTS13 predicts renal and cardiovascular events in type 2 diabetic patients and response to therapy. *Diabetes*. 2013; 62:3599-609.
- Todeschini M, Cortinovis M, Perico N, Poli F, Innocente A, Cavinato RA, Gotti E, Ruggenenti P, Gaspari F, Noris M, Remuzzi G, Casiraghi F. In kidney transplant patients, alemtuzumab but not basiliximab/low-dose

- rabbit anti-thymocyte globulin induces B cell depletion and regeneration, which associates with a high incidence of de novo donor-specific anti-HLA antibody development. *J Immunol.* 2013; 1 191:2818-28.
- Trillini M, Cortinovis M, Ruggerenti P, Reyes Loaeza J, Courville K, Ferrer-Siles C, Prandini S, Gaspari F, Cannata A, Villa A, Perna A, Gotti E, Caruso MR, Martinetti D, Remuzzi G, Perico N. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26:1205-14.
- Zoja C, Corna D, Nava V, Locatelli M, Abbate M, Gaspari F, Carrara F, Sangalli F, Remuzzi G, Benigni A. Analogs of bardoxolone methyl worsen diabetic nephropathy in rats with additional adverse effects. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013; 304:F808-19.
- Zoja C, Corna D, Locatelli M, Rottoli D, Pezzotta A, Morigi M, Zanchi C, Buelli S, Guglielmotti A, Perico N, Remuzzi A, Remuzzi G. Effects of MCP-1 inhibition by bindarit therapy in a rat model of polycystic kidney disease. *Nephron.* 2015; 129:52-61.



FARMACOLOGIA CLINICA

La definizione di farmacologia clinica non è né semplice né univoca. Secondo la definizione dell'Enciclopedia della Scienza e della Tecnica Treccani (2007) “la farmacologia clinica si occupa della valutazione dell'intera storia di un farmaco, dalla prima somministrazione in un individuo nel suo organismo (farmacocinetica), alla descrizione della frequenza, distribuzione ed effetto nell'intera popolazione (farmacoepidemiologia), passando attraverso la valutazione comparativa del rapporto costo-beneficio di farmaci (ricerca clinica e farmaco-economica)”. Tutti questi aspetti sono studiati da alcuni farmacologi italiani di cui diversi fanno parte della Sezione di Farmacologia Clinica della Società e dai ricercatori dell'IRCCS Mario Negri.

A. D'Avolio e collaboratori (Università di Torino), dei quali abbiamo già ricordato i lavori di farmacocinetica degli antivirali anti HCV nel capitolo della Chemioterapia, si occupano anche di farmacocinetica di antibiotici antibatterici (Baietto *et al.*, 2015) e di altri farmaci quali il sildenafil (Simiele *et al.*, 2015). Inoltre, hanno dimostrato l'importanza di alcuni polimorfismi, ad esempio del gene del recettore della Vitamina D, negli effetti collaterali della terapia antivirale (Cusato *et al.*, 2015). E. Spina e collaboratori (Università di Messina) studiano la farmacocinetica dei farmaci psicotropi, in particolare dei “generici” (Italiano *et al.*, 2015) ed il problema della farmacogenetica degli enzimi che metabolizzano i farmaci (Serpe *et al.*, 2015). S. Govoni (Università di Pavia), in collaborazione con il Servizio di Terapia del Dolore, ha studiato la farmacocinetica della morfina nel corso di trattamenti cronici (De Gregori *et al.*, 2014) e i fattori farmacogenetici che regolano la sensibilità all'effetto analgesico della morfina (De Gregori *et al.*, 2013). M. Cosentino (Università dell'Insubria) ha studiato i geni, che esprimono i trasportatori delle statine, il cui polimorfismo influenza la miopatia causata da questi farmaci (Ferrari M. *et al.*, 2014). Maria Del Zompo (Università di Cagliari), nell'ambito di una serie di lavori sulla genetica delle malattie psichiatriche, studia, in collaborazione con ricercatori del NIH e canadesi, i fattori genetici che determinano la risposta al litio (Hunsberger *et al.*, 2015). S. Terrazzino

(Università del Piemonte Orientale) esamina le varianti genetiche che determinano la trasformazione dell'emigrania in cefalea da abuso di analgesici (Cargnin *et al.*, 2015).

Sotto l'impulso dell'Agenzia Italiana del Farmaco, la farmacovigilanza ha avuto una grande espansione negli ultimi anni soprattutto nell'ambito delle strutture della Sanità Pubblica. Alcuni farmacologi si sono dedicati alla raccolta e valutazione delle segnalazioni di effetti avversi dei farmaci con lo scopo di migliorarne il rapporto rischio/beneficio. Dei numerosi lavori di farmacovigilanza di F. De Ponti (Università di Bologna) citiamo la rassegna sulla tossicità epatica di farmaci e fitofarmaci (Raschi e De Ponti, 2015). A. Mugelli (Università di Firenze), in collaborazione con il Collegio dei Medici Generalisti, ha valutato il rischio di fibrillazione atriale cronica in pazienti trattati con antidepressivi (Lapi *et al.*, 2015) e ha partecipato ad un esteso studio, insieme a F. Rossi e A. Capuano (Seconda Università di Napoli), sulla raccolta di informazioni sugli effetti avversi dei farmaci in pazienti pediatriche (Carnovale *et al.*, 2014). F. Rossi, A. Capuano e collaboratori hanno preso parte ad un progetto volto a coinvolgere i farmacisti nella raccolta delle segnalazioni degli effetti avversi dei farmaci (Parretta *et al.*, 2014a) e hanno partecipato ad una analisi dei dati postmarketing sulla necrosi della mandibola indotta dai bifosfonati (Parretta *et al.*, 2014b). A. Vaccheri (Università di Bologna) ha studiato, in collaborazione con il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia, la sicurezza, gli effetti avversi e l'efficacia di numerosi farmaci, per esempio, il confronto fra la tossicità renale dell'amiodarone e del dronedarone (Conti *et al.*, 2015) e il rischio di complicazioni da bifosfonati orali a carico del tratto gastrointestinale superiore (Ghiradi *et al.*, 2013). Gli stessi gruppi che si occupano di farmacovigilanza tendono anche a valutare la diffusione dei farmaci con ricerche di farmacoepidemiologia. F. Rossi è coautore di un esteso studio sull'impiego degli antidiabetici nell'Italia Meridionale (Rafaniello *et al.*, 2015). A questo lavoro ha partecipato anche A. P. Caputi (Università di Messina) cui si devono molte indagini di farmacovigilanza e farmacoepidemiologiche, per esempio uno studio su base nazionale sull'uso degli antidepressivi (Trifirò *et al.*, 2013). Di questo problema si è occupato anche G. Biggio (Università di Cagliari) (Aguilia *et al.*, 2014). A. Vaccheri e collaboratori hanno analizzato l'uso dei farmaci antibatterici negli ospedali della Regione Emilia-Romagna (Bucellato *et al.*, 2014).

G. De Gaetano e collaboratori (Istituto Neurologico Mediterraneo IRCCS Neuromed, Pozzilli) più che di farmacoepidemiologia si occupano di epidemiologia delle diete, con particolare riguardo alla dieta Mediterranea (Bonaccio *et al.*, 2015) e al confronto fra le conseguenze sul metabolismo delle diverse abitudini alimentari in Europa (Pounis *et al.*, 2014).

Contributo dell'IRCCS Mario Negri

L'Istituto Mario Negri conduce da diversi anni estese ricerche di farmacoepidemiologia, di analisi dell'appropriatezza delle prescrizioni di farmaci e delle interazioni fra farmaci con particolare attenzione ai pazienti anziani e ai bambini. Nel Dipartimento di Neuroscienze sono stati considerati aspetti di farmacoepidemiologia nella Regione Lombardia, soprattutto in persone anziane, mediante l'istituzione di "reti di prescrizione dei farmaci" (Bazzoni *et al.*, 2014). L'impiego di medicazioni inappropriate e la polifarmacia negli anziani sono stati analizzati, mediante un apposito registro, da Mannucci e Nobili (2014) e Pasina *et al.* (2014). Lo stesso gruppo ha condotto indagini sulle interazioni tra farmaci in persone di età avanzata (Pasina *et al.*, 2013, Marengoni *et al.*, 2014) ed il rapporto fra prescrizioni di antipsicotici ed eventi cerebrovascolari (Franchi *et al.*, 2013).

Nel Dipartimento di Salute Pubblica è stato affrontato il problema di come la popolazione possa trovare informazioni attendibili, tramite Internet, sui trattamenti possibili per la malattia da cui si è affetti, ad esempio la sclerosi multipla (Synnot *et al.*, 2014). Sono stati anche considerati molteplici problemi di farmacoutilizzazione nell'infanzia: ad esempio, Piovani *et al.* (2015) hanno dimostrato l'equivalenza fra antibiotici generici e prodotti "di marca" nelle patologie respiratorie e delle vie aeree in età pediatrica.

Numerosi problemi di farmacoeconomia riguardanti l'efficacia e la sicurezza in rapporto al costo dei farmaci sono stati ripetutamente affrontati da L. Garattini e collaboratori: valutazione dei costi/efficacia per farmaci dell'epatite C (van de Vooren *et al.*, 2015a) e per il trastuzumab nel carcinoma mammario metastatizzato (Garattini L. *et al.*, 2015), l'accesso al mercato di farmaci anti-blastici (van de Vooren *et al.*, 2015) e il problema del copagamento, atteso il loro elevato costo (van de Vooren *et al.*, 2013). Sono stati anche prese in considerazione la sicurezza e qualità dei generici (Garattini L. e van den Vooren, 2015) ed il mercato italiano ed europeo dei biosimilari e generici (Garattini L. *et al.*, 2015). Silvio Garattini ha richiamato l'attenzione su specifiche situazioni nello studio dei farmaci, tra cui l'inappropriato uso del placebo in alcune sperimentazioni cliniche (Garattini S. *et al.*, 2013) e sul fatto che l'omeopatia non possa sostituire il placebo in prove cliniche (Garattini S. *et al.*, 2014).

BIBLIOGRAFIA

- Aguglia E, Biggio G, Signorelli MS, Menciacci C; Steering Committee on behalf of the STIMA-D Investigators. Italian Study on Depressive Disorders (STudio Italiano MALattia Depressiva, or STIMA-D): a nationwide snapshot of the status of treatment for major depression. *Pharmacopsychiatry*. 2014; 47:105-10.
- Baietto L, Calcagno A, Motta I, Baruffi K, Poretti V, Di Perri G, Bonora S, D'Avolio A. A UPLC-MS-MS method for the simultaneous quantification of first-line antituberculars in plasma and in PBMCs. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70:2572-5.
- Bazzoni G, Marengoni A, Tettamanti M, Franchi C, Pasina L, Djade CD, Fortino I, Bortolotti A, Merlino L, Nobili A. The drug prescription network: a system-level view of drug co-prescription in community-dwelling elderly people. *Rejuvenation Res*. 2015; 18:153-61.
- Bonaccio M, Cerletti C, Iacoviello L, De Gaetano G. Mediterranean diet and low-grade subclinical inflammation: the Moli-sani study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015; 15:18-24.
- Buccellato E, Biagi C, Melis M, Lategana R, Motola D, Vaccheri A. Use of antibacterial agents in Italian hospitals: a 2004 to 2011 drug utilization survey in the Emilia-Romagna region. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12:383-92.
- Cargnin S, Pautasso C, Viana M, Sances G, Mittino D, Cantello R, Tassorelli C, Nappi G, Terrazzino S. Association of RAMP1 rs7590387 with the risk of migraine transformation into medication overuse headache. *Headache*. 2015; 55:658-68.
- Carnovale C, Brusadelli T, Zuccotti G, Berretta S, Sullo MG, Capuano A, Rossi F, Moschini M, Mugelli A, Vannacci A, Laterza M, Clementi E, Radice S; MEAP Group. The importance of monitoring adverse drug reactions in pediatric patients: the results of a national surveillance program in Italy. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13 Suppl 1:S1-8.
- Cusato J, Allegra S, Boglione L, De Nicolò A, Cariti G, Di Perri G, D'Avolio A. VDR gene polymorphisms impact on anemia at 2 weeks of anti-HCV therapy: a possible mechanism for early RBV-induced anemia. *Pharmacogenet Genomics*. 2015; 25:164-72.
- De Gregori M, Garbin G, De Gregori S, Minella CE, Bugada D, Lisa A, Govoni S, Regazzi M, Allegri M, Ranzani GN. Genetic variability at COMT but not at OPRM1 and UGT2B7 loci modulates morphine analgesic response in acute postoperative pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69:1651-8.
- De Gregori S, Minella CE, De Gregori M, Tinelli C, Ranzani GN, Govoni S, Allegri M, Regazzi M. Clinical pharmacokinetics of morphine and its metabolites during morphine dose titration for chronic cancer pain. *Ther Drug Monit*. 2014; 36:335-44.
- Ferrari M, Guasti L, Maresca A, Mirabile M, Contini S, Grandi AM, Marino F, Cosentino M. Association between statin-induced creatine kinase elevation and genetic polymorphisms in SLCO1B1, ABCB1 and ABCG2. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70:539-47.
- Franchi C, Sequi M, Tettamanti M, Bonometti F, Nobili A, Fortino I, Bortolotti A, Merlino L, Pasina L, Djade CD, Marengoni

- A. Antipsychotics prescription and cerebrovascular events in Italian older persons. *J Clin Psychopharmacol*. 2013; 33:542-5.
- Garattini L, Curto A, van de Vooren K. Western European markets for biosimilar and generic drugs: worth differentiating. *Eur J Health Econ*. 2015; 16:683-7.
 - Garattini L, van de Vooren K. Safety and Quality of Generic Drugs: A Never Ending Debate Fostered by Economic Interests? *Appl Health Econ Health Policy*. 2015; 13 Suppl 1:3-4.
 - Garattini L, van de Vooren K, Curto A. Cost-effectiveness of trastuzumab in metastatic breast cancer: mainly a matter of price in the EU? *Health Policy*. 2015; 119:212-6.
 - Garattini S, Bertelè V, Banzi R. Placebo? no thanks, it might be bad for me! *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69:711-4.
 - Garattini S, Bertelè V, Banzi R. Homeopathy cannot even be used to replace placebo. *Eur J Intern Med*. 2014; 25:e68.
 - Ghirardi A, Scotti L, Zambon A, Della Vedova G, Cavalieri D'oro L, Lapi F, Cipriani F, Caputi AP, Vaccheri A, Gregori D, Gesuita R, Vestri A, Staniscia T, Mazzaglia G, Corrao G; BEST Investigators. Risk of severe upper gastrointestinal complications among oral bisphosphonate users. *PLoS One*. 2013; 8:e73159.
 - Hunsberger JG, Chibane FL, Elkahloun AG, Henderson R, Singh R, Lawson J, Cruceanu C, Nagarajan V, Turecki G, Squassina A, Medeiros CD, Del Zompo M, Rouleau GA, Alda M, Chuang DM. Novel integrative genomic tool for interrogating lithium response in bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 2015; 5:e504.
 - Italiano D, Bruno A, Santoro V, Lanza G, Muscatello MR, Zoccali R, Spina E. Generic olanzapine substitution in patients with schizophrenia: assessment of serum concentrations and therapeutic response after switching. *Ther Drug Monit*. 2015 Mar 28. [Epub ahead of print].
 - Lapi F, Azoulay L, Kezouh A, Benisty J, Matok I, Mugelli A, Suissa S. The use of antidepressants and the risk of chronic atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol*. 2015; 55:423-30.
 - Mannucci PM, Nobili A; REPOSI Investigators. Multimorbidity and polypharmacy in the elderly: lessons from REPOSI. *Intern Emerg Med*. 2014; 9:723-34.
 - Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C, Martini G, Brognoli F, Nobili A, Onder G, Bettoni D. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. *Eur J Intern Med*. 2014; 25:843-6.
 - Parretta E, Rafaniello C, Magro L, Coggiola Pittoni A, Sportiello L, Ferrajolo C, Mascolo A, Sessa M, Rossi F, Capuano A. Improvement of patient adverse drug reaction reporting through a community pharmacist-based intervention in the Campania region of Italy. *Expert Opin Drug Saf*. 2014a; 13 Suppl 1:S21-9.
 - Parretta E, Sottosanti L, Sportiello L, Rafaniello C, Potenza S, D'Amato S, González-González R, Rossi F, Colella G, Capuano A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an Italian post-marketing surveillance analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014b; 13 Suppl 1:S31-40.
 - Pasina L, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marcucci M, Mannucci P. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22:1054-60.

- Pasina L, Brucato AL, Djade CD, Di Corato P, Ghidoni S, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Marcucci M, Mannucci PM, Nobili A; REPOSI Investigators. Inappropriate prescription of allopurinol and febuxostat and risk of adverse events in the elderly: results from the REPOSI registry. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70:1495-503.
- Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bor-tolotti A, Fortino I, Merlino L, Bonati M. Comparing recurrent antibiotic prescriptions in children treated with a brand name or a generic formulation. *Pharmacoepi-demiol Drug Saf.* 2015; 24:121-8.
- Pounis G, de Lorgeril M, Salen P, Laporte F, Krogh V, Siani A, Arnout J, Cappuccio FP, van Dongen M, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L; European Collaborative Group of the IMMIDIET Project. Dietary patterns and fatty acids levels of three European populations. Results from the IM-MIDIET study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24:883-90.
- Rafaniello C, Arcoraci V, Ferrajolo C, Sportiello L, Sullo MG, Giorgianni F, Trifirò G, Tari M, Caputi AP, Rossi F, Esposito K, Giugliano D, Capuano A. Trends in the prescription of antidiabetic medications from 2009 to 2012 in a general practice of Southern Italy: a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 108:157-63.
- Raschi E, De Ponti F. Drug- and herb-induced liver injury: Progress, current challenges and emerging signals of post-marketing risk. *World J Hepatol.* 2015; 7:1761-71.
- Serpe L, Canaparo R, Scordo MG, Spina E. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes in Italian populations. *Drug Metabol Personal Ther.* 2015; 30:107-20.
- Simiele M, Pensi D, Pasero D, Ivaldi F, Rinaldi M, Di Perri G, Ranieri VM, D'Avolio A. Development and validation of an ultra performance liquid chromatography tandem mass method for sildenafil and N-desmethyl sildenafil plasma determination and quantification. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2015; 1001:35-40.
- Synnot AJ, Hill SJ, Garner KA, Summers MP, Filippini G, Osborne RH, Shapland SD, Colombo C, Mosconi P. Online health information seeking: how people with multiple sclerosis find, assess and integrate treatment information to manage their health. *Health Expect.* 2014 Aug 28.
- Trifirò G, Tillati S, Spina E, Ferrajolo C, Alacqua M, Aguglia E, Rizzi L, Caputi AP, Cricelli C, Samani F. A nationwide prospective study on prescribing pattern of antidepressant drugs in Italian primary care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69:227-36.
- van de Vooren K, Curto A, Garattini L. Optional copayments on anti-cancer drugs. *BMJ.* 2013; 346:f349.
- van de Vooren K, Curto A, Garattini L. Pricing of forthcoming therapies for hepatitis C in Europe: beyond cost-effectiveness? *Eur J Health Econ.* 2015; 16:341-5.
- van de Vooren K, Curto A, Freemantle N, Garattini L. Market-access agreements for anti-cancer drugs. *J R Soc Med.* 2015b; 108:166-70.



FARMACOLOGIA GASTROINTESTINALE

Un piccolo gruppo di ricercatori prosegue la ricerca nel campo della farmacologia del tratto gastrointestinale che ha una lunga tradizione nella farmacologia italiana. Elisabetta Barocelli (Università di Parma), in collaborazione con ricercatori americani, ha studiato la regolazione dei recettori per il sapore amaro esercitata dalla dieta e dal riempimento intestinale (Vegezzi *et al.*, 2014). Inoltre, ha documentato come il blocco dei recettori 5-HT₁ possa sopprimere gli eventi infiammatori causati da ischemia-riperfusiona a livello intestinale (Bertoni *et al.*, 2014) e ha studiato la farmacocinetica dell'esomeprazolo mediante cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa (Rossi *et al.*, 2015). F. De Ponti (Università di Bologna) ha studiato i meccanismi neurogeni e i mediatori implicati nella patogenesi dell'intestino irritabile (Dothel *et al.*, 2015) e ha collaborato ad una indagine epidemiologica sui danni epatici causati dai nuovi anticoagulanti servendosi del sistema di segnalazione degli effetti avversi del US-FDA (Raschi *et al.*, 2015). C. Blandizzi (Università di Pisa) ha partecipato ad uno studio internazionale sulla genetica dell'intestino irritabile (Ek *et al.*, 2015), ha considerato le isoforme della ciclossigenasi a livello intestinale anche in rapporto all'impiego di FANS (Fornai *et al.*, 2014) e ha confrontato la tossicità intestinale dei più comuni inibitori selettivi della COX₂ (Fornai *et al.*, 2014). Più recentemente ha esaminato, insieme ad un gruppo di gastroenterologi, l'importanza della genetica e della farmacogenetica delle vie aminergiche nella patologia di disturbi funzionali gastrointestinali (Martinucci *et al.*, 2015). Giuliana Decorti e collaboratori (Università di Trieste) si occupano di terapia delle malattie intestinali su base infiammatoria (Stocco *et al.*, 2015) che secondo L. Steardo e collaboratori (Università di Roma Sapienza) potrebbero trarre giovamento dalla assunzione di palmitoiletanolamina (Esposito *et al.*, 2014). P. Richelmi e collaboratori (Università dell'Insubria) si occupano di fisiopatologia e farmacologia del fegato. Fra i lavori più recenti riportiamo uno studio sul ruolo dei recettori per il glutammato mGluR₅ nella disfunzione dei mitocondri epatici in ratti con Parkinson sperimentale (Ferrigno *et al.*, 2015).

BIBLIOGRAFIA

- Bertoni S, Arcaro V, Vivo V, Rapalli A, Tognolini M, Cantoni AM, Saccani F, Flammini L, Domenichini G, Ballabeni V, Barocelli E. Suppression of inflammatory events associated to intestinal ischemia-reperfusion by 5-HT1A blockade in mice. *Pharmacol Res.* 2014; 81:17-25.
- Dothel G, Barbaro MR, Boudin H, Vasina V, Cremon C, Gargano L, Bellacosa L, De Giorgio R, Le Berre-Scoul C, Aubert P, Neunlist M, De Ponti F, Stanghellini V, Barbara G. Nerve fiber outgrowth is increased in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2015; 148:1002-1011.
- Esposito G, Capoccia E, Turco F, Palumbo I, Lu J, Steardo A, Cuomo R, Samelli G, Steardo L. Palmitoylethanolamide improves colon inflammation through an enteric glia/toll like receptor 4-dependent PPAR- α activation. *Gut.* 2014; 63:1300-12.
- Ferrigno A, Vairetti M, Ambrosi G, Rizzo V, Richelmi P, Blandini F, Fuzzati-Armentero MT. Selective blockade of mGlu5 metabotropic glutamate receptors is protective against hepatic mitochondrial dysfunction in 6-OHDA lesioned Parkinsonian rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015; 42:695-703.
- Fornai M, Colucci R, Antonioli L, Ippolito C, Segnani C, Bucciante P, Marioni A, Chiarugi M, Villanacci V, Bassotti G, Blandizzi C, Bernardini N. Role of cyclooxygenase isoforms in the altered excitatory motor pathways of human colon with diverticular disease. *Br J Pharmacol.* 2014; 171:3728-40.
- Fornai M, Antonioli L, Colucci R, Pellegrini C, Giustarini G, Testai L, Martelli A, Matarangasi A, Natale G, Calderone V, Tuccori M, Scarpignato C, Blandizzi C. NSAID-induced enteropathy: are the currently available selective COX-2 inhibitors all the same? *J Pharmacol Exp Ther.* 2014; 348:86-95.
- Martinucci I, Blandizzi C, de Bortoli N, Bellini M, Antonioli L, Tuccori M, Fornai M, Marchi S, Colucci R. Genetics and pharmacogenetics of aminergic transmitter pathways in functional gastrointestinal disorders. *Pharmacogenomics.* 2015; 16:523-39.
- Pelin M, De Iudicibus S, Fusco L, Taboga E, Pellizzari G, Lagatolla C, Martellosi S, Ventura A, Decorti G, Stocco G. Role of oxidative stress mediated by glutathione-S-transferase in thiopurines' toxic effects *Chem Res Toxicol.* 2015; 28:1186-95.
- Raschi E, Poluzzi E, Koci A, Salvo F, Pariente A, Biselli M, Moretti U, Moore N, De Ponti F. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80:285-93.
- Rossi A, Castrati L, Colombo P, Flammini L, Barocelli E, Bettini R, Elviri L. Development and validation of a DESI-HRMS/MS method for the fast profiling of esomeprazole and its metabolites in rat plasma: a pharmacokinetic study. *Drug Test Anal.* 2015 Apr 28.
- Vegezzi G, Anselmi L, Huynh J, Barocelli E, Rozengurt E, Raybould H, Sternini C. Diet-induced regulation of bitter taste receptor subtypes in the mouse gastrointestinal tract. *PLoS One.* 2014; 9:e107732.



FARMACOLOGIA RESPIRATORIA

Pochi ricercatori si dedicano prevalentemente alla farmacologia delle vie respiratorie e studiano i meccanismi patogenetici delle principali patologie che le colpiscono e i possibili interventi farmacologici.

Maria Cristina Breschi (Università di Pisa) ha studiato gli effetti preventivi di un antagonista leucotrienico sui fenomeni infiammatori e le alterazioni funzionali indotte da micro particelle (Fogli *et al.*, 2013a), gli effetti sinergici del salbutamolo e agonisti PPAR gamma (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) sulla proliferazione di cellule lisce bronchiali umane (Fogli *et al.*, 2013b) e l'inibizione da salbutamolo dell'attivazione RhoA (*Ras homolog gene family, member A*) in cellule della muscolatura liscia bronchiale normali, ma non su quelle sensibilizzate (Fogli *et al.*, 2015). B. D'Agostino (Seconda Università di Napoli) ha studiato vari aspetti della reattività bronchiale, tra cui il ruolo della sfingosina-1-fosfato su iperresponsività ed infiammazione polmonare *in vivo* ed il ruolo della nocicettina/orfanina FQ receptor come modulatore della broncocostrizione (Sullo *et al.*, 2013). P. Montuschi (Istituto di Farmacologia, Università Cattolica di Roma) si occupa di farmacologia clinica e valuta l'utilità del monitoraggio non invasivo, mediante misura del nitrossido espirato e degli eosinofili nello sputo, dell'infiammazione polmonare nell'asma e di altre patologie interessanti l'apparato respiratorio (Malerba *et al.*, 2015). La terapia della fibrosi cistica è studiata da D. De Stefano (Istituto Europeo della Fibrosi Cistica, Milano) e R. Carnuccio (Università di Napoli Federico II). Ambedue i ricercatori studiano il *cystic fibrosis trans membrane conductance regulator* (CFTR). Il primo indaga con esperimenti *in vitro* ed *in vivo* e con prove cliniche la possibilità di ripristinare la funzione del CFTR con la somministrazione di cisteamina ed epigallocatechina gallata, un prodotto presente nel té verde (De Stefano *et al.*, 2014). Il secondo ha messo in risalto il ruolo del CFTR nella regolazione proteostatica del CFTR (Villevella *et al.*, 2013).

BIBLIOGRAFIA

- De Stefano D, Vilella VR, Esposito S, Tosco A, Sepe A, De Gregorio F, Salvadori L, Grasia R, Leone CA, De Rosa G, Maiuri MC, Pettoello-Mantovani M, Guido S, Bossi A, Zolin A, Venerando A, Pinna LA, Mehta A, Bona G, Kroemer G, Maiuri L, Raia V. Restoration of CFTR function in patients with cystic fibrosis carrying the F508del-CFTR mutation. *Autophagy*. 2014; 10:2053-74.
- Fogli S, Stefanelli F, Neri T, Bardelli C, Amoroso A, Brunelleschi S, Celi A, Breschi MC. Montelukast prevents microparticle-induced inflammatory and functional alterations in human bronchial smooth muscle cells. *Pharmacol Res*. 2013a; 76:149-56.
- Fogli S, Stefanelli F, Picchianti L, Del Re M, Mey V, Bardelli C, Danesi R, Breschi MC. Synergistic interaction between PPAR ligands and salbutamol on human bronchial smooth muscle cell proliferation. *Br J Pharmacol*. 2013b; 168:266-75.
- Fogli S, Stefanelli F, Battolla B, Bianchi F, Breschi MC, Mattii L. Salbutamol inhibits RhoA activation in normal but not in desensitized bronchial smooth muscle cells. *J Pharm Pharmacol*. 2015; 67:1416-20.
- Malerba M, Radaeli A, Olivini A, Ragnoli B, Ricciardolo F, Montuschi P. The Combined Impact of Exhaled Nitric Oxide and Sputum Eosinophils Monitoring in Asthma Treatment: A Prospective Cohort Study. *Curr Pharm Des*. 2015 Jul 10.
- Sullo N, Roviezzo F, Matteis M, Ianaro A, Calò G, Guerrini R, De Gruttola L, Spaziano G, Cirino G, Rossi F, D'Agostino B. Nociceptin/orphanin FQ receptor activation decreases the airway hyperresponsiveness induced by allergen in sensitized mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013; 304:L657-64.
- Vilella VR, Esposito S, Bruscia EM, Vicinanza M, Cenci S, Guido S, Pettoello-Mantovani M, Carnuccio R, De Matteis MA, Luini A, Maiuri MC, Raia V, Kroemer G, Maiuri L. Disease-relevant proteostasis regulation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Cell Death Differ*. 2013; 20:1101-15.



FITOFARMACOLOGIA E NUTRACEUTICA DI ORIGINE VEGETALE

Non poco interesse vi è stato nell'ultimo decennio e vi è tuttora, per principi attivi di origine vegetale e loro derivati per un possibile impiego come farmaci e elementi nutrizionali, in patologie dell'uomo. Molto attivo in questo campo è il laboratorio di R. Capasso (Università di Napoli Federico II). Fra le numerose sostanze naturali studiate, citiamo il cannabigerolo, un cannabinoide naturale non psicogeno, dotato di attività antispastica (Pagano *et al.*, 2015), gli allilsulfidi dell'aglio attivi nella colite murina (Fasolino *et al.*, 2015), la palmitoiletanolamide attiva in un modello di cistite nel ratto (Pessina *et al.*, 2015).

Nell'Università di Firenze, Giovanna Caderni e collaboratori hanno osservato che l'olio extravergine di oliva, ricco in polifenoli, può avere favorevoli influenze nei riguardi di disfunzioni del SNC in ratti anziani (Pitozzi *et al.*, 2012) e Fiorella Casamenti *et al.* (2015) hanno dimostrato la grande efficacia dell'aglicone di oleuropeina, contenuto nell'olio di oliva, nel prevenire lo sviluppo delle lesioni anatomopatologiche in un modello murino di AD, come già ricordato nel capitolo della Neurofarmacologia. M. Dell'Agli e collaboratori (Università di Milano) hanno dimostrato *in vitro* che polifenoli dell'olio di oliva possono modificare l'espressione di interleuchine (Muto *et al.*, 2015). Nello stesso laboratorio è stato studiato il principio attivo del melograno, *Punica granatum*, come antinfiammatorio ed antiplasmodico (Colombo *et al.*, 2013). Patrizia Hrelia (Università di Bologna) ha trovato che il sulforafano, presente nei broccoli, ha attività antileucemiche in blasti ottenuti da pazienti con patologie mielo- e linfoproliferative (Fimognari *et al.*, 2014) e lo stesso composto ha dimostrato attività neuroprotettive in un modello sperimentale di Parkinson (Morrone *et al.*, 2013). Le potenziali attività antitumorale e antiossidante dell'olio e del succo di bergamotto sono state studiate da G. Bagetta e collaboratori (Università della Calabria) (Russo R. *et al.*, 2013 e 2015, Cosentino *et al.*, 2014) e sono oggetto di una rassegna di M. Navarra *et al.* (2014) (Università di Messina). Navarra ha anche studiato il ruolo protettivo del succo di acini di uva bianca sul danno da mezzi di contrasto a livello tubulare renale (Andreucci *et al.*, 2015). Gabriela Mazzanti (Università di Roma Sa-

pienza) ha effettuato numerosi studi su prodotti erbali usati come farmaci o antiobesità, interazioni tra prodotti erbali e farmaci, sulla tossicità del tè verde e, più recentemente, ha studiato l'attività protettiva della α esilcicloesilcinnamaldeide, un derivato semisintetico della cinnamaldeide, sulla genotossicità di inquinanti ambientali (Di Giacomo *et al.*, 2014). G. Frolidi (Università di Padova) ha effettuato una serie di studi su piante tradizionalmente usate per proprietà ipoglicemiche, ipotensive, antivirali e favorenti la cicatrizzazione quali *Croton lechleri*, *Casimiroa* spp., *Momordica charantia* (Donati *et al.*, 2014). Il problema delle interazioni fra i fitofarmaci "alternativi" e i farmaci convenzionali viene studiato dai collaboratori di A. Mugelli (Università di Firenze) (Gallo *et al.*, 2014).

BIBLIOGRAFIA

- Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Russo D, Mattivi F, De Sarro G, Navarra M, Michael A. Reversal of radiocontrast medium toxicity in human renal proximal tubular cells by white grape juice extract. *Chem Biol Interact.* 2015; 229:17-25.
- Casamenti F, Grossi C, Rigacci S, Pantano D, Luccarini I, Stefani M. Oleuropein Aglycone: A Possible Drug against Degenerative Conditions. *In Vivo Evidence of its Effectiveness against Alzheimer's Disease.* *J Alzheimers Dis.* 2015; 45:679-88.
- Colombo E, Sangiovanni E, Dell'Agli M. A review on the anti-inflammatory activity of pomegranate in the gastrointestinal tract. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:247145.
- Cosentino M, Luini A, Bombelli R, Corasanti MT, Bagetta G, Marino F. The essential oil of bergamot stimulates reactive oxygen species production in human polymorphonuclear leukocytes. *Phytother Res.* 2014; 28:1232-9.
- Di Giacomo S, Mazzanti G, Sarpietro MG, Di Sotto A. α -Hexylcinnamaldehyde inhibits the genotoxicity of environmental pollutants in the bacterial reverse mutation assay. *J Nat Prod.* 2014; 77:2664-70.
- Donati M, Mondin A, Chen Z, Miranda FM, do Nascimento BB Jr, Schirato G, Pastore P, Frolidi G. Radical scavenging and antimicrobial activities of *Croton zehntneri*, *Pterodon emarginatus* and *Schinopsis brasiliensis* essential oils and their major constituents: estragole, trans-anethole, β -caryophyllene and myrcene. *Nat Prod Res.* 2015; 29:939-46.
- Fasolino I, Izzo AA, Clavel T, Romano B, Haller D, Borrelli F. Orally administered allyl sulfides from garlic ameliorate murine colitis. *Mol Nutr Food Res.* 2015; 59:434-42.
- Fimognari C, Turrini E, Sestili P, Calcabrini C, Carulli G, Fontanelli G, Rousseau M, Cantelli Forti G, Hrelia P. Antileukemic activity of sulfuraphane in primary blasts from patients affected by myelo- and lymphoproliferative disorders and in hypoxic conditions. *PLoS One.* 2014; 9:e101991.
- Gallo E, Pugi A, Lucenteforte E, Maggini V,

- Gori L, Mugelli A, Firenzuoli F, Vannacci A. Pharmacovigilance of herb-drug interactions among preoperative patients. *Altern Ther Health Med.* 2014; 20:13-7.
- Morroni F, Tarozzi A, Sita G, Bolondi C, Zolezzi Moraga JM, Cantelli Forti G, Hrelia P. Neuroprotective effect of sulforaphane in 6-hydroxydopamine-lesioned mouse model of Parkinson's disease. *Neurotoxicology.* 2013; 36:63-71.
 - Muto E, Dell'Agli M, Sangiovanni E, Mitro N, Fumagalli M, Crestani M, De Fabiani E, Caruso D. Olive oil phenolic extract regulates interleukin-8 expression by transcriptional and post-transcriptional mechanisms in Caco-2 cells. *Mol Nutr Food Res.* 2015; 59:1217-21.
 - Navarra M, Mannucci C, Delbò M, Calapai G. *Citrus bergamia* essential oil: from basic research to clinical application. *Front Pharmacol.* 2015; 6:36.
 - Pagano E, Montanaro V, Di Girolamo A, Pistone A, Altieri V, Zjawiony JK, Izzo AA, Capasso R. Effect of Non-psychotropic Plant-derived Cannabinoids on Bladder Contractility: Focus on Cannabigerol. *Nat Prod Commun.* 2015; 10:1009-12.
 - Pessina F, Capasso R, Borrelli F, Aveta T, Buono L, Valacchi G, Fiorenzani P, Di Marzo V, Orlando P, Izzo AA. Protective effect of palmitoylethanolamide in a rat model of cystitis. *J Urol.* 2015; 193:1401-8.
 - Pitozzi V, Jacomelli M, Catelan D, Servili M, Taticchi A, Biggeri A, Dolara P, Giovannelli L. Long-term dietary extra-virgin olive oil rich in polyphenols reverses age-related dysfunctions in motor coordination and contextual memory in mice: role of oxidative stress. *Rejuvenation Res.* 2012; 15:601-12.
 - Russo R, Corasaniti MT, Bagetta G, Morrone LA. Exploitation of cytotoxicity of some essential oils for translation in cancer therapy. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015:397821.
 - Russo R, Ciociaro A, Berliocchi L, Cassiano MG, Rombolà L, Ragusa S, Bagetta G, Blandini F, Corasaniti MT. Implication of limonene and linalyl acetate in cytotoxicity induced by bergamot essential oil in human neuroblastoma cells. *Fitoterapia.* 2013; 89:48-57.



FARMACOLOGIA DELL'OCCHIO

F. Drago (Università di Catania) ha creato un gruppo presso la Scuola di Medicina che da alcuni anni si occupa di farmacologia oculare. Fra gli ultimi lavori, riportiamo uno studio sull'interazione di mediatori gassosi endogeni ed esogeni nella regolazione del tono vascolare nell'arteria oftalmica di coniglio (Salomone *et al.*, 2014), differenti profili di espressione di IL1 α e IL1 β e dei loro recettori nella retina in un modello di diabete da streptozocina (Scuderi *et al.*, 2015) e il ruolo del fattore VEGF e suoi antagonisti aflibercept, bevacizumab e ranibizumab sugli effetti sfavorevoli del glucosio sui periciti retinici (Giurdanella *et al.*, 2015).

La ricerca di nuovi farmaci per trattare il glaucoma è perseguita da E. Ongini (Nicox Research Institute, Bresso) che ha preso in esame il ruolo del nitrossido e donatori di nitrossido nel glaucoma, nell'ipertensione oculare e nella retinopatia diabetica (Cavet *et al.*, 2014) e da Emanuela Masini (Università di Firenze) che studia nel coniglio nuovi, originali inibitori dell'anidasi carbonica dotati di azione antiglaucoma (Carta *et al.*, 2015; Bozdag *et al.*, 2015).

A. Pascale (Università di Pavia) ha caratterizzato il ruolo di proteine ELAV (*RNA binding proteins*) che si legano a mRNA specifici, regolando la loro espressione nella retinopatia diabetica e nella degenerazione maculare senile (Viiri *et al.*, 2013) e più recentemente ha studiato la differenza di due preparazioni di timololo a diverso titolo, 0,1% in gel e 0,5% in gocce (Cagini *et al.*, 2014).

D'Amico (Seconda Università di Napoli), sperimentando una protezione dell'uveite endotossica mediante iniezione intravitreale di resolvina D1, ne ha approfondito gli effetti a livello di linfociti, miRNAs, ubiquitina proteasoma e macrofagi M1/M2 (Rossi *et al.*, 2015).

BIBLIOGRAFIA

- Bozdog M, Carta F, Vullo D, Akdemir A, Isik S, Lanzi C, Scozzafava A, Masini E, Supuran CT. Synthesis of a new series of dithiocarbamates with effective human carbonic anhydrase inhibitory activity and antiglaucoma action. *Bioorg Med Chem.* 2015; 23:2368-76.
- Cagini C, Di Pasquale G, Lupidi M, Cerquaglia A, Pascale A, Boccolucci A, Fiore T. Timolol 0.1% gel versus timolol 0.5% eyedrops in the prophylaxis of ocular hypertension after phacoemulsification surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2014; 24:857-61.
- Carta F, Osman SM, Vullo D, Gullotto A, Winum JY, AlOthman Z, Masini E, Supuran CT. Poly(amidoamine) Dendrimers with Carbonic Anhydrase Inhibitory Activity and Antiglaucoma Action. *J Med Chem.* 2015; 58:4039-45.
- Cavet ME, Vittitow JL, Impagnatiello F, Ongini E, Bastia E. Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55:5005-15.
- Giurdanella G, Anfuso CD, Olivieri M, Lupo G, Caporarello N, Eandi CM, Drago F, Bucolo C, Salomone S. Aflibercept, bevacizumab and ranibizumab prevent glucose-induced damage in human retinal pericytes *in vitro*, through a PLA2/COX-2/VEGF-A pathway. *Biochem Pharmacol.* 2015; 96:278-87.
- Rossi S, Di Filippo C, Gesualdo C, Potenza N, Russo A, Trotta MC, Zippo MV, Maisto R, Ferraraccio F, Simonelli F, D'Amico M. Protection from endotoxic uveitis by intravitreal Resolvin D1: involvement of lymphocytes, miRNAs, ubiquitin-proteasome, and M1/M2 macrophages. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:149381.
- Salomone S, Foresti R, Villari A, Giurdanella G, Drago F, Bucolo C. Regulation of vascular tone in rabbit ophthalmic artery: cross talk of endogenous and exogenous gas mediators. *Biochem Pharmacol.* 2014; 92:661-8.
- Scuderi S, D'Amico AG, Federico C, Saccone S, Magro G, Bucolo C, Drago F, D'Agata V. Different Retinal Expression Patterns of IL-1 α , IL-1 β , and Their Receptors in a Rat Model of Type 1 STZ-Induced Diabetes. *J Mol Neurosci.* 2015; 56:431-9.
- Viiri J, Amadio M, Marchesi N, Hyttinen JM, Kivinen N, Sironen R, Rilla K, Akhtar S, Provenzani A, D'Agostino VG, Govoni S, Pascale A, Agostini H, Petrovski G, Salmiinen A, Kaarniranta K. Autophagy activation clears ELAVL1/HuR-mediated accumulation of SQSTM1/p62 during proteasomal inhibition in human retinal pigment epithelial cells. *PLoS One.* 2013; 8:e69563.



FARMACI ANTIOSSIDANTI

Nel corso degli ultimi anni lo stress ossidativo e la conseguente formazione di specie reattive all'ossigeno e di radicali liberi è considerato un importante fattore patogenetico in molte malattie neurodegenerative, nell'arteriosclerosi e nell'infiammazione. Ciò ha spinto alla ricerca ed allo studio di farmaci antiossidanti e su di essi lavorano alcuni gruppi di ricercatori. C. Mancuso (Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma) studia, da lungo tempo, il ruolo dello stress ossidativo e del sistema antiossidante eme ossigenasi-biliverdino-reduttasi in diverse patologie umane, comprese neoplasie (Arena *et al.*, 2015) ed altresì i prodotti di orine vegetale dotati di proprietà antiossidanti (Mancuso, 2015). Laura Raimondi e collaboratori (Università di Firenze) hanno studiato la proprietà del losartan, bloccante dei recettori A_2 dell'angiotensina, di ridurre i danni ossidativi nel diabete sperimentale nel ratto (Lodovici *et al.*, 2015). Luigia Trabace (Università di Foggia) ha dimostrato il ruolo dello stress ossidativo nella comparsa delle alterazioni neuroendocrine indotte nel ratto da uno stress psicosociale e l'efficacia preventiva dell'apocinina, un inibitore della NADPH ossidasi (Colaiana *et al.*, 2013). Infine, Laura Della Corte (Università di Firenze), in collaborazione con laboratori stranieri, ha sviluppato un metodo per misurare i radicali liberi nel cervello di ratto mediante microdialisi (Misini *et al.*, 2015).

BIBLIOGRAFIA

- Arena V, Pennacchia I, Guerriero G, Mancuso C. The heme oxygenase/biliverdin reductase system in skin cancers. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015; 29:259-64.
- Colaianna M, Schiavone S, Zotti M, Tucci P, Morgese MG, Bäckdahl L, Holmdahl R, Krause KH, Cuomo V, Trabace L. Neuroendocrine profile in a rat model of psychosocial stress: relation to oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 18:1385-99.
- Lodovici M, Bigagli E, Tarantini F, Di Serio C, Raimondi L. Losartan reduces oxidative damage to renal DNA and conserves plasma antioxidant capacity in diabetic rats. *Exp Biol Med*. 2015 Feb 20. pii: 1535370215570826. [Epub ahead of print]
- Mancuso C. Key factors which concur to the correct therapeutic evaluation of herbal products in free radical-induced diseases. *Front Pharmacol*. 2015; 6:86.
- Misini B, Freinbichler W, Colivicchi MA, Bisilimi K, Linert W, Tipton KF, Della Corte L. Continuous monitoring of highly reactive oxygen radicals during *in vivo* microdialysis. *J Neurosci Methods*. 2015; 251:1-6.



FARMACI ANTINFIAMMATORI

Per quanto alcuni antinfiammatori siano fra i farmaci da banco più utilizzati, sono tuttavia pochi i gruppi che si occupano di questo argomento. D'altra parte, l'infiammazione e gli antinfiammatori sono argomenti che fanno parte anche della Neurofarmacologia e della Cardiofarmacologia e in questi capitoli sono citati gli autori che si occupano di infiammazione cerebrale e quelli che studiano il ruolo dell'infiammazione nell'arteriosclerosi.

C. Riccardi con i suoi collaboratori (Università di Perugia) si sono dedicati da tempo allo studio del meccanismo di azione dei glucocorticoidi, indubbiamente i più attivi fra i farmaci antinfiammatori. Fra i molti lavori di questo gruppo ne citiamo uno recente, in collaborazione con ricercatori brasiliani (Vago *et al.*, 2015), e una rassegna che riassume le ricerche sul ruolo di GILZ, un gene clonato dagli autori, nell'azione antinfiammatoria e immunosoppressiva dei glucocorticoidi (Ayroldi *et al.*, 2014). M. Bifulco (Università di Salerno) ha esaminato il rapporto fra dieta e malattie infiammatorie (Bifulco, 2015). G. E. Rovati e collaboratori (Università di Milano) hanno studiato l'efficacia degli antinfiammatori inibitori della ciclossigenasi 2 come coadiuvanti nella terapia dei tumori intestinali (Vara-Messler *et al.*, 2015) e hanno partecipato, nell'ambito di un gruppo internazionale, alla classificazione dei recettori per i prodotti delle lipossigenasi, alcuni dei quali sono pro infiammatori (Bäch *et al.*, 2014). Ornella Marelli (Università di Milano) studia l'attività apoptotica delle cellule sinoviali in soggetti con artrite reumatoide (Lattuada *et al.*, 2015). L. C. Rovati (Rottapharm, Monza) ha studiato l'efficacia di un anticorpo monoclonale nel bloccare lo sviluppo dell'osteoartrite in un modello murino (Chiusaroli *et al.*, 2013) e partecipa ad un comitato internazionale che valuta i costi delle malattie reumatiche e l'efficacia e i costi delle terapie (Hilgsmann *et al.*, 2014). Emanuela Masini e collaboratori hanno studiato l'efficacia antinfiammatoria e antifibrotica del naproxene e di un nuovo antagonista dei recettori H4 dell'istamina in un modello di infiammazione e fibrosi polmonare nel topo (Rosa *et al.*, 2014). A. Chiarugi e collaboratori (Università di Firenze) hanno studiato i mediatori dell'infiammazione nel fluido nasale in corso di rinite cronica e il potenziale terapeutico della glicirizzina (Cavone *et al.*, 2015).

BIBLIOGRAFIA

- Ayroldi E, Macchiarulo A, Riccardi C. Targeting glucocorticoid side effects: selective glucocorticoid receptor modulator or glucocorticoid-induced leucine zipper? A perspective. *FASEB J.* 2014; 28:5055-70.
- Bäck M, Powell WS, Dahlén SE, Drazen JM, Evans JF, Serhan CN, Shimizu T, Yokomizo T, Rovati GE. Update on leukotriene, lipoxin and oxoeicosanoid receptors: IUPHAR Review 7. *Br J Pharmacol.* 2014; 171:3551-74.
- Bifulco M. Mediterranean diet: the missing link between gut microbiota and inflammatory diseases. *Eur J Clin Nutr.* 2015 May 27. doi: 10.1038/ejcn.2015.81.
- Cavone L, Cuppari C, Manti S, Grasso L, Arrigo T, Calamai L, Salpietro C, Chiarugi A. Increase in the Level of Proinflammatory Cytokine HMGB1 in Nasal Fluids of Patients With Rhinitis and its Sequestration by Glycyrrhizin Induces Eosinophil Cell Death. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2015; 8:123-8.
- Chiusaroli R, Visentini M, Galimberti C, Casseler C, Mennuni L, Covaceuszach S, Lanza M, Ugolini G, Caselli G, Rovati LC, Visintin M. Targeting of ADAMTS5's ancillary domain with the recombinant mAb CRB0017 ameliorates disease progression in a spontaneous murine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21:1807-10.
- Hilgsmann M, Cooper C, Guillemin F, Hochberg MC, Tugwell P, Arden N, Berenbaum F, Boers M, Boonen A, Branco JC, Maria-Luisa B, Bruyère O, Gasparik A, Kanis JA, Kvien TK, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Pinedo-Villanueva R, Pinto D, Reiter-Niesert S, Rizzoli R, Rovati LC, Severens JL, Silverman S, Reginster JY. A reference case for economic evaluations in osteoarthritis: an expert consensus article from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44:271-82.
- Lattuada D, Casnici C, Crotta K, Seneci PF, Corradini C, Truzzi M, Ingegno F, Marrelli O. Proapoptotic activity of a monomeric smac mimetic on human fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Inflammation.* 2015; 38:102-9.
- Rosa AC, Pini A, Lucarini L, Lanzi C, Veglia E, Thurmond RL, Stark H, Masini E. Prevention of bleomycin-induced lung inflammation and fibrosis in mice by naproxen and JNJ7777120 treatment. *Pharmacol Exp Ther.* 2014; 351:308-16.
- Vago JP, Tavares LP, Garcia CC, Lima KM, Perucci LO, Vieira ÉL, Nogueira CR, Soriani FM, Martins JO, Silva PM, Gomes KB, Pinho V, Bruscoli S, Riccardi C, Beaulieu E, Morand EF, Teixeira MM, Sousa LP. The role and effects of glucocorticoid-induced leucine zipper in the context of inflammation resolution. *J Immunol.* 2015; 194:4940-50.
- Vara-Messler M, Buccellati C, Pustina L, Folco G, Rovati GE, Hoxha M. A potential role of PUFAs and COXIBs in cancer chemoprevention. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015 Apr 20. pii: S1098-8823(15)00045-3.



MALATTIE RARE E ORFANE

Lo studio delle malattie rare è un compito istituzionale dell'IRCCS Mario Negri che ha due laboratori dedicati alle ricerche in questo campo con i quali partecipa anche a ricerche epidemiologiche.

L'amiloidosi, specie cardiaca, è stata largamente studiata da Salmona e collaboratori nel Dipartimento di Biochimica e Farmacologia Molecolare dell'Istituto anche su originali modelli animali (Diomedea *et al.*, 2014); è stata individuata la possibilità di trattamento dell'amiloidosi con tetracicline (Stoilova *et al.*, 2013). Nuovi metodi per l'identificazione e separazione degli oligomeri dell'amiloide e la determinazione della loro tossicità sono stati esaminati in una rassegna da Beeg *et al.* (2013). Fagioli *et al.* (2013) esaminano l'efficacia del trapianto di fegato per il trattamento delle malattie monogeniche quali i disordini colestatici genetici, la malattia di Wilson, l'emocromatosi ereditaria, la tirosinemia e la deficienza di $\alpha 1$ antitripsina. Luzzatto *et al.* (2015) si sono posti il problema delle cure che possono essere rese a pazienti con malattie rare e se si erogano trattamenti efficaci. È stato allestito un registro italiano di tali malattie (Santoro, 2015; Taruscio *et al.*, 2014). Una analisi della prima decade di legislazione sulle malattie rare negli USA è stata effettuata da Joppi (2013).

BIBLIOGRAFIA

- Beeg M, Diomede L, Stravalaci M, Salmona M, Gobbi M. Novel approaches for studying amyloidogenic peptides/proteins. *Curr Opin Pharmacol.* 2013; 13:797-801.
- Diomede L, Rognoni P, Lavatelli F, Romeo M, del Favero E, Cantù L, Ghibaudi E, di Fonzo A, Corbelli A, Fiordaliso F, Palladini G, Valentini V, Perfetti V, Salmona M, Merlini G. A *Caenorhabditis elegans*-based assay recognizes immunoglobulin light chains causing heart amyloidosis. *Blood.* 2014; 123:3543-52.
- Fagioli S, Daina E, D'Antiga L, Colledan M, Remuzzi G. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. *J Hepatol.* 2013; 59:595-612.
- Luzzatto L, Hollak CE, Cox TM, Schieppati A, Licht C, Kääriäinen H, Merlini G, Schaefer F, Simoens S, Pani L, Garattini S, Remuzzi G. Rare diseases and effective treatments: are we delivering? *Lancet.* 2015; 385(9970):750-2.
- Santoro M, Coi A, Lipucci Di Paola M, Bianucci AM, Gainotti S, Mollo E, Taruscio D, Vittozzi L, Bianchi F. Rare disease registries classification and characterization: a data mining approach. *Public Health Genomics.* 2015; 18:113-22.
- Stoilova T, Colombo L, Forloni G, Tagliavini F, Salmona M. A new face for old antibiotics: tetracyclines in treatment of amyloidosis. *J Med Chem.* 2013; 56:5987-6006.
- Taruscio D, Kodra Y, Ferrari G, Vittozzi L; National Rare Diseases Registry Collaborating Group. The Italian National Rare Diseases Registry. *Blood Transfus.* 2014; 12 Suppl 3:s606-13.



TOSSICOLOGIA ED ECOTOSSICOLOGIA

Dal censimento effettuato per raccogliere le pubblicazioni sulle quali si basa questa rassegna emerge che i ricercatori dell'IRCCS Mario Negri sono molto attivi in questo campo. Anche in questo caso va considerato che molti ricercatori afferiscono alla Società Italiana di Tossicologia ed altre del settore. Il Dipartimento Ambiente e Salute dell'IRCCS Mario Negri ha effettuato numerosi studi su tossici individuali ed ambientali, comprese le sostanze di abuso. Riva *et al.* (2015) hanno valutato la presenza di farmaci nei corsi d'acqua che attraversano la città di Milano. In essi si ritrovano quantità significative di tutti i principali farmaci usati dalla popolazione. Con questo metodo è possibile valutare anche il consumo di sostanze di abuso nelle diverse zone della città, in rapporto ai giorni della settimana (Castiglioni *et al.*, 2014) e confrontarne il consumo in diverse città europee (Rodríguez Alvarez *et al.*, 2015). La persistenza di inquinanti ambientali in due allevamenti di spigole in Italia è stato studiato da Paiano *et al.* (2013). Sforzini *et al.* (2014) hanno sviluppato un rapido metodo di immunofluorescenza per la localizzazione di TCDD (Tetracloro-dibenzo-diossina) in tessuti di vermi. La presenza di acetaldeide in bevande alcoliche e non alcoliche è stata ricercata da Paiano *et al.* (2014). La possibile genotossicità di nanometallossidi è stata valutata da Golbamaki *et al.* (2015) in un'ampia rassegna dei dati della letteratura. Mariani *et al.* (2015) hanno indagato la fetotossicità del difeniletredcabromurato e del metilmercurio sul SNC di topi a concentrazioni simili a quelle a cui può essere esposto l'uomo. Differenti modelli *in silico* per valutare la tossicità acuta nel ratto sono stati confrontati da Diaz *et al.* (2015). I rischi tossicologici dovuti ai rifiuti urbani che finiscono nelle discariche sono stati studiati da Palmiotto *et al.* (2014).

G. Di Renzo e collaboratori (Università di Napoli Federico II) hanno studiato la tossicità neuronale di una miscela di bifenili policlorurati (Aroclor 1284) (Cocco *et al.*, 2015), riscontrando anche un effetto protettivo di inibitori della istonedeacetilasi (MS-275) interferenti a livello di sinapsina 1 (Formisano *et al.*, 2015).

BIBLIOGRAFIA

- Castiglioni S, Valsecchi S, Polesello S, Rusconi M, Melis M, Palmiotto M, Manenti A, Davoli E, Zuccato E. Sources and fate of perfluorinated compounds in the aqueous environment and in drinking water of a highly urbanized and industrialized area in Italy. *J Hazard Mater*. 2015; 282:51-60.
- Castiglioni S, Borsotti A, Riva F, Zuccato E. Illicit drug consumption estimated by wastewater analysis in different districts of Milan: A case study. *Drug Alcohol Rev*. 2014 Dec 29. doi: 10.1111/dar.12233. [Epub ahead of print].
- Cocco S, Secondo A, Del Viscovo A, Procaccini C, Formisano L, Franco C, Esposito A, Scorziello A, Matarese G, Di Renzo G, Canoniero LM. Polychlorinated Biphenyls Induce Mitochondrial Dysfunction in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells. *PLoS One*. 2015 Jun 23;10(6):e0129481.
- Formisano L, Guida N, Laudati G, Mascolo L, Di Renzo G, Canoniero LM. MS-275 inhibits aroclor 1254-induced SH-SY5Y neuronal cell toxicity by preventing the formation of the HDAC3/REST complex on the synapsin-1 promoter. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015 Feb; 352(2):236-43.
- Golbamaki N, Rasulev B, Cassano A, Marchese Robinson RL, Benfenati E, Leszczynski J, Cronin MT. Genotoxicity of metal oxide nanomaterials: review of recent data and discussion of possible mechanisms. *Nanoscale*. 2015; 7:2154-98. doi: 10.1039/c4nr06670g. Erratum in: *Nanoscale*. 2015; 7(14):6388. PubMed PMID: 25580680.
- Mariani A, Fanelli R, Re Depaolini A, De Paola M. Decabrominated diphenyl ether and methylmercury impair fetal nervous system development in mice at documented human exposure levels. *Dev Neurobiol*. 2015; 75:23-38.
- Miniero R, Abate V, Brambilla G, Davoli E, De Felip E, De Filippis SP, Dellatte E, De Luca S, Fanelli R, Fattore E, Ferri F, Fochi I, Rita Fulgenzi A, Iacovella N, Iamiceli AL, Lucchetti D, Melotti P, Moret I, Piazza R, Roncarati A, Ubaldi A, Zambon S, di Domenico A. Persistent toxic substances in Mediterranean aquatic species. *Sci Total Environ*. 2014; 494-495:18-27.
- Paiano V, Generoso C, Mandich A, Traversi I, Palmiotto M, Bagnati R, Colombo A, Davoli E, Fanelli R, Fattore E. Persistent organic pollutants in sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) in two fish farms in the Mediterranean Sea. *Chemosphere*. 2013; 93:338-43.
- Paiano V, Bianchi G, Davoli E, Negri E, Fanelli R, Fattore E. Risk assessment for the Italian population of acetaldehyde in alcoholic and non-alcoholic beverages. *Food Chem*. 2014; 154:26-31.
- Palmiotto M, Fattore E, Paiano V, Celeste G, Colombo A, Davoli E. Influence of a municipal solid waste landfill in the surrounding environment: toxicological risk and odor nuisance effects. *Environ Int*. 2014; 68:16-24.
- Riva F, Zuccato E, Castiglioni S. Prioritization and analysis of pharmaceuticals for human use contaminating the aquatic ecosystem in Italy. *J Pharm Biomed Anal*. 2015; 106:71-8.
- Rodríguez-Álvarez T, Racamonde I, González-Mariño I, Borsotti A, Rodil R, Rodríguez I, Zuccato E, Quintana JB, Castiglioni S. Alcohol and cocaine co-consumption in two European cities assessed by wastewater analysis. *Sci Total Environ*. 2015; 536:91-8. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.07.016.
- Sforzini S, Moore MN, Boeri M, Bencivenga M, Viarengo A. Effects of PAHs and dioxins on the earthworm *Eisenia andrei*: a multivariate approach for biomarker interpretation. *Environ Pollut*. 2015; 196:60-71.
- Sforzini S, Moore MN, Boeri M, Benfenati E, Colombo A, Viarengo A. Immunofluorescence detection and localization of B[a]P and TCDD in earthworm tissues. *Chemosphere* 2014; 107:282-9.



CONCLUSIONI

Questa rassegna documenta che la Farmacologia Italiana nel 75° anno di fondazione della Società è pienamente vitale e molto attiva e ciò malgrado la costante riduzione dei fondi statali e regionali per la ricerca, le difficoltà burocratiche per accedervi e le severe, non sempre strettamente meritocratiche, valutazioni delle domande. I lavori citati nella rassegna provengono da quasi tutte le Università italiane e dimostrano l'esistenza di una rete diffusa di laboratori di farmacologia di piccole e medie dimensioni molto attivi, che collaborano fra di loro e con laboratori stranieri e spesso interagiscono con strutture cliniche. Il loro ruolo è importante perché è grazie soprattutto alla qualità della ricerca che viene mantenuta la cultura farmacologica necessaria per tenere elevato il livello dell'insegnamento della farmacologia pre e post laurea. Accanto a questa rete, vi sono città come Milano, Roma, Napoli, Firenze, Catania, Cagliari nelle quali, perché sedi di più Università o per ragioni storiche, la ricerca farmacologica è particolarmente attiva. L'IRCCS Mario Negri con le sue sedi di Milano e Bergamo rappresenta un importante centro di ricerca farmacologica e tossicologica nel panorama della Sanità italiana ed europea e, oltre a condurre ricerca di base, possiede i mezzi per affrontare patologie di particolare gravità quali l'insufficienza renale, le malattie rare e problematiche di farmacologia di carattere socio-ambientale. Fra i centri di ricerca non universitari vanno ricordati i laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità che mantengono la tradizione di una ricerca di base di alta qualità e il recente Istituto Italiano di Tecnologia nel quale è sorto un piccolo ma qualificato laboratorio di neuroscienze. Ci ha sorpreso il piccolo numero di pubblicazioni provenienti dall'industria farmaceutica e ne abbiamo offerto una possibile spiegazione nella Premessa.

Dalla rassegna emerge che la Neurofarmacologia o, con un termine più generale, le Neuroscienze sono il campo che maggiormente attira i farmacologi italiani, seguita dalla Chemioterapia. È tuttavia probabile che molti lavori di chemioterapia non siano stati portati alla nostra attenzione perché gli autori non sono soci della SIF, ma della Società Italiana di Chemioterapia. Per numero

CONCLUSIONI di soci interessati e pubblicazioni, terza viene la Farmacologia Clinica seguita dalla Farmacologia Cardiovascolare. Ma, come risulta dall'Indice, tutti i capitoli della Farmacologia sono rappresentati nelle pubblicazioni che abbiamo esaminato.

Non rientra negli scopi di questa rassegna effettuare una scala di valutazione delle pubblicazioni esaminate e definire quali argomenti sono più importanti. Non ci siamo peraltro sottratti ad una valutazione molto personale, in quanto, potendo citare per ragioni di spazio solo un numero limitato di lavori, ne abbiamo scelti 376 dei circa 2500 raccolti con le schede inviate e su PubMed. Abbiamo già indicato nella premessa i criteri di questa scelta: pubblicazioni di più evidente originalità, che meglio documentano l'attività del gruppo di ricerca che le ha pubblicate, che sono il frutto di collaborazioni fra vari gruppi o con gruppi stranieri e infine il prestigio della rivista sulla quale sono apparse. Per la scelta abbiamo evitato di servirci dell'Impact Factor, ben conoscendo i limiti di questo criterio di valutazione. Numerosi sono i lavori pubblicati su riviste internazionali a carattere sperimentale e clinico di grande prestigio e sulle nuove riviste come PLoS e Frontiers che fanno concorrenza ai classici giornali di farmacologia. Indipendentemente dalla rivista scientifica scelta, tutti i lavori sono stati sottoposti al faticoso, talvolta frustrante, vaglio dei referees, che tuttavia rimane la fondamentale e insostituibile garanzia di validità della ricerca.

Ci auguriamo che questo nostro lavoro offra ai Soci un mezzo per documentare a livello accademico e politico l'importanza scientifica e sociale della Farmacologia e possa dare ai più giovani il senso di appartenenza ad una disciplina di avanguardia.

Società Italiana di Farmacologia
Via Giovanni Pascoli, 3 – 20129 Milano
Tel. 02 29520311
Fax 02 700590939
E-mail: sif.farmacologia@segr.it
www.sifweb.org