



DOTTORATO INTERNAZIONALE
IN NEUROFARMACOLOGIA

Anno IV
Gennaio-Dicembre 2009 n.1-4

Rivista Trimestrale on-line

IL PROMETEO



Bollettino di Dottorato

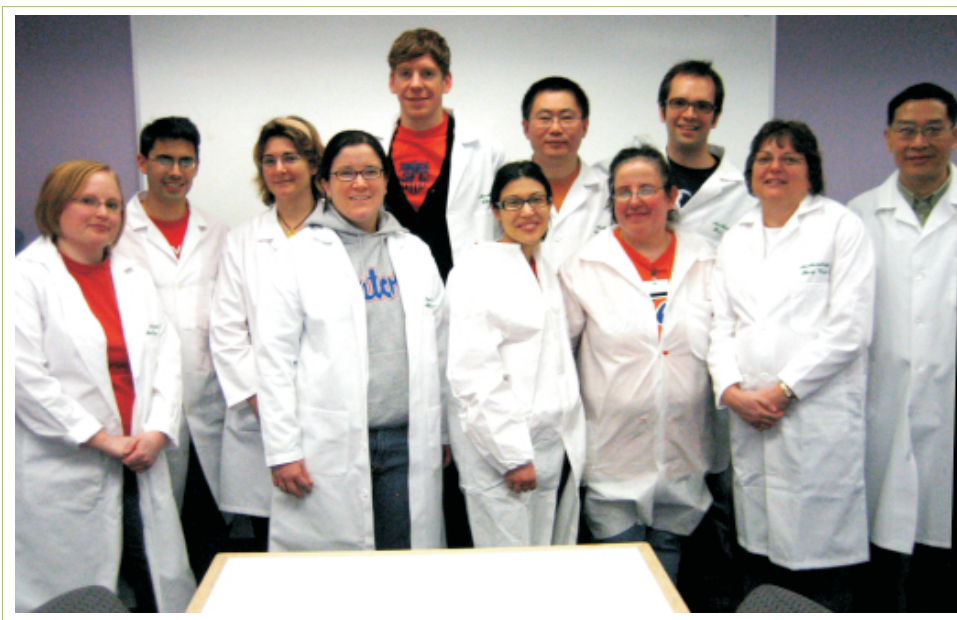
Direttore:
Prof. Filippo Drago



DOTTORATO
INTERNAZIONALE
IN
NEUROFARMACOLOGIA

Università degli Studi di Catania
Dipartimento di Farmacologia
Sperimentale e Clinica
Viale Andrea Doria, 6-Catania
Tel.: 095.7384236
il_prometeo@email.it
<http://www.unict.it/dfsc>

UNO SGUARDO OLTREOCEANO ALLA RICERCA STATUNITENSE



Nella foto nella seconda fila, da sinistra verso destra:
Lara Crock, Michael Montana, Laura Cavallone, Ben Kolber, Chengshui Zhao, Ben Alter;
nella prima fila, da sinistra verso destra:
Maria Elena Morales, Magda Zammataro, Judy Golden, Sherri Vogt e Chang-Shen Qiu

La Washington University in St. Louis è un' Università privata statunitense, fondata nel 1853 e così chiamata in onore di George Washington, il primo presidente degli Stati Uniti. Nel 2006 la National Science Foundation ha riportato che la Washington University in St. Louis ha ricevuto 434 milioni di dollari in fondi per la ricerca federale, si è classificata sesta tra le Università private che ricevono contributi per lo sviluppo e la ricerca federale e si è posizionata tra le prime quattro Università che ricevono

finanziamenti dal National Institute of Health, il maggiore ente di ricerca americano.

La ricerca scientifica italiana è fortemente legata a questa Università, più di quanto si possa immaginare.

È infatti presso la Washington University in St. Louis che Rita Levi Montalcini ha condotto trenta anni della sua attività di ricerca, quelli che furono probabilmente determinanti per la scoperta da parte sua del fattore di crescita nervoso (Nerve Growth Factor, NGF) per il quale nel 1986 è stata insignita del Premio Nobel per la

Medicina.

La dottoressa Magda Zammataro, dottoranda in Neurofarmacologia, ha svolto parte della propria esperienza di ricerca presso il Dipartimento di Anestesiologia del Washington University Pain Center nel laboratorio del professore Robert W. Gereau IV, dove si è occupata della caratterizzazione comportamentale di topi knock-out per il recettore metabotropico del glutammato mGlu3 e dell'effetto analgesico del farmaco LY379268, agonista dei recettori metabotropici del glutammato del secondo gruppo, in un modello sperimentale di dolore infiammatorio.

Le abbiamo posto alcune domande per conoscere meglio la realtà della ricerca statunitense e per sapere cosa collaborazioni di questo tipo apportano alla ricerca italiana.

Può raccontarci la sua esperienza ed esprimere le sue impressioni sulla realtà che ha conosciuto?

La mia esperienza è stata estremamente positiva. Sono venuta a contatto con una realtà dove alla ricerca scientifica viene data grande dignità e merito, dove la ricerca viene fortemente voluta, incoraggiata e sostenuta. È stato entusiasmante lavorare in un ambiente nel quale si ha sempre a disposizione ciò di cui si ha bisogno, dove ci si può avvalere delle tecnologie più sofisticate che semplificano e rendono sempre più affidabile il lavoro che si svolge.

L'ambiente che ho conosciuto si distingue per la puntigliosa organizzazione e per la specializzazione dei singoli individui; ho visto un meccanismo sicuramente non infallibile, ma dove è facile superare gli intoppi, trovare le soluzioni ai problemi, ed è questo che lo rende un meccanismo efficiente ed affidabile. Ho incontrato giovani scienziati che investono il loro futuro nella ricerca con grande sacrificio, passione e dedizione grazie al fatto che il loro lavoro viene valorizzato ed è fonte di profonda gratificazione.

Ho vissuto in un ambiente dove non esiste il concetto di gerarchia, dove non esistono barriere tra professori e studenti, dove è facile scambiare conoscenze ed informazioni con chiunque, indipendentemente dalla posizione che occupa. È questa la "libertà" che ho apprezzato, che si fonda sulla parità dei rapporti tra le persone.

Ho sperimentato la generosità dei miei colleghi dottorandi nel trasmettere il loro bagaglio culturale, la loro esperienza. Ho toccato con mano l'affabilità, la cortesia, la disponibilità delle persone nel mondo del lavoro e fuori di esso. Ho incontrato gente proveniente da ogni parte del mondo a testimonianza dello spirito di accoglienza che si respira e a dimostrazione del fatto che le diversità sono percepite come fonte di ricchezza.

Ho notato come il confronto e l'aggiornamento siano parole chiave. Infatti, diversi erano gli appuntamenti settimanali a cui potere prendere parte: il journal club, presentazione di lavori già pubblicati da discutere e commentare insieme, occasione per conoscere meglio argomenti non trattati o per approfondirne di già noti; il lab meeting, momento di presentazione dei risultati ottenuti, ma soprattutto momento di dibattito, di verifica, di confronto, dove si percepisce cosa significa essere parte di un gruppo, dove le curiosità e i suggerimenti degli altri

permettono il miglioramento del proprio lavoro; i seminari di dipartimento tenuti da professori e ricercatori provenienti dalle più rinomate Università degli Stati Uniti. Sono rimasta colpita dalla forte mobilità, dalla estrema facilità e velocità nei cambiamenti e dalla grande flessibilità che la gente dimostra in ogni ambito.

Su cosa la sua ricerca è stata incentrata e quali risultati sono stati ottenuti in merito ad essa?

Nell'attività di ricerca svolta in collaborazione con il laboratorio del prof. Robert W. Gereau IV ci siamo interessati allo studio del comportamento motorio dei topi knock-out per il recettore mGlu3, recettore metabotropico del glutammato appartenente al secondo gruppo, e abbiamo analizzato il ruolo del recettore mGlu3 nella preferenza termica e nella sensibilità termica e meccanica.

Abbiamo osservato che l'assenza del recettore mGlu3 non compromette le funzioni motorie nell'open field test, test usato per studiare sia l'ansia che l'attività motoria. Anche la coordinazione motoria, la locomozione forzata e la capacità di mantenere l'equilibrio, valutate eseguendo il rotarod test ed il sensorimotor battery, risultano non compromesse nei topi mGlu3 knock-out (KO) di entrambi i generi. Inoltre, il recettore mGlu3 non è coinvolto nella preferenza termica, come osservato nel thermal gradient apparatus, dove i topi mGlu3 KO sia maschi che femmina hanno mostrato una preferenza termica non significativamente diversa dai loro controlli wild-type (WT).

La mancanza del recettore mGlu3 non incide sulla sensibilità meccanica. Infatti nel von Frey test i topi mGlu3 KO di entrambi i generi hanno mostrato una latenza di ritrazione della zampa non significativamente diversa dai loro controlli WT.

Abbiamo anche eseguito modelli sperimentali di dolore acuto perché i recettori mGlu del II gruppo sono coinvolti nella modulazione del dolore. Abbiamo valutato la soglia di nocicezione termica eseguendo il plantar test ed il tail flick test. In ambedue i casi i topi mGlu3 KO di entrambi i generi non hanno presentato nessuna significativa differenza nel tempo necessario per ritrarre rispettivamente la zampa o la coda, esposte al calore radiante, nei confronti dei loro controlli WT.

Un altro obiettivo del nostro studio è stato analizzare il comportamento nocicettivo dei topi KO per il recettore mGlu3 in un modello di dolore persistente, quale il formalin test, e l'effetto dell'agonista mGlu2/3, LY379268, nella risposta al dolore. Il farmaco LY379268 (3 mg/kg i.p.) ha mantenuto il suo effetto analgesico quando iniettato in acuto nei topi mGlu3 KO 30 minuti prima della somministrazione della formalina, così come nei littermates WT.

Quali sono i prossimi obiettivi che vi prefiggete di raggiungere?

Il passo successivo sarà chiarire il ruolo dei sottotipi recettoriali mGlu2 e mGlu3 nella sensibilità al dolore, conoscere lo specifico contributo di questi recettori in condizioni di dolore cronico mediante l'uso di modulatori allosterici positivi e negativi o di topi mGlu2 KO, data l'assenza di agonisti o antagonisti selettivi in grado di discriminare tra essi.



TGF-beta1 pathway as a new target for neuroprotection in Alzheimer's Disease.

F. Caraci, G. Battaglia, V. Bruno, P. Bosco, V. Carbonaro, ML. Giuffrida, F. Drago, M.A. Sortino, F. Nicoletti, A. Copani

CNS Neurosci Ther. 2009 Nov 19 doi: 10.1111/j.17555949.2009.00115.x

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder that affects more than 37 million people worldwide. Current drugs for AD are only symptomatic, but do not interfere with the underlying pathogenic mechanisms of the disease. AD is characterized by the presence of ss-amyloid (A β) plaques, neurofibrillary tangles, and neuronal loss. The identification of the molecular determinants underlying AD pathogenesis is a fundamental step to design new disease-modifying drugs. Recently, a specific impairment of transforming-growth-factor-beta1 (TGF-beta1) signaling pathway has been demonstrated in AD brain. The deficiency of TGF-beta1 signaling has been shown to increase both A β accumulation and A β -induced neurodegeneration in AD models. The loss of function of TGF-ss1 pathway seems also to contribute to tau pathology and neurofibrillary tangle formation. Growing evidence suggests a neuroprotective role for TGF-beta1 against A β toxicity both in vitro and in vivo models of AD. Different drugs, such as lithium or group II mGlu receptor agonists are able to increase TGF-beta1 levels in the central nervous system (CNS), and might be considered as new neuroprotective tools against A β -induced neurodegeneration. In the present review, we examine the evidence for a neuroprotective role of TGF-beta1 in AD, and discuss the TGF-beta1 signaling pathway as a new pharmacological target for the treatment of AD.

Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress

Chris Murgatroyd, Alexandre V. Patchev, Yonghe Wu, Vincenzo Micale, Yvonne Bockmühl, Dieter Fischer, Florian Holsboer, Carsten T. Wotjak, Osborne F X Almeida & Dietmar Spengler

NATURE NEUROSCIENCE volume 12 | number 12 | December 2009

Adverse early life events can induce long-lasting changes in physiology and behavior. We found that early-life stress (ELS) in mice caused enduring hypersecretion of corticosterone and alterations in passive stress coping and memory. This phenotype was accompanied by a persistent increase in arginine vasopressin (AVP) expression in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus and was reversed by an AVP receptor antagonist. Altered Avp expression was associated with sustained DNA hypomethylation of an important regulatory region that resisted age-related drifts in methylation and centered on those CpG residues that serve as DNA-binding sites for the methyl CpG-binding protein 2 (MeCP2). We found that neuronal activity controlled the ability of MeCP2 to regulate activity-dependent transcription of the Avp gene and induced epigenetic marking. Thus, ELS can dynamically control DNA methylation in postmitotic neurons to generate stable changes in Avp expression that trigger neuroendocrine and behavioral alterations that are frequent features in depression.

A CATANIA LA SETTIMA EDIZIONE DELLA SUMMER SCHOOL OF NEUROSCIENCE "Drug tolerance and addiction: from preclinical models to clinical management"



Negli ultimi anni i disturbi indotti da sostanze hanno assunto una sempre maggiore importanza a livello sociale e rappresentano allo stato attuale un problema sanitario di grande rilevanza nelle società occidentali. Lo sviluppo delle neuroscienze negli ultimi anni ha progressivamente contribuito a chiarire i meccanismi neurobiologici delle diverse sostanze d'abuso e i recenti studi epidemiologici e clinici dimostrano inoltre lo stretto rapporto di comorbidità tra i disturbi indotti da sostanze e diverse patologie psichiatriche quali i disturbi d'ansia, il disturbo bipolare e le psicosi. Nuovi approcci sono inoltre oggi disponibili nella pratica clinica per migliorare il trattamento e la gestione di queste patologie.

Scopo della settima edizione della Scuola di Neuroscienze, che si è tenuta a Catania dall'11 al 17 Luglio 2009, è stato quello di approfondire le basi neurobiologiche ed il trattamento farmacologico delle diverse forme di dipendenze.

La Scuola, presieduta dal Prof. Filippo Drago, ordinario di Farmacologia e coordinatore del Dottorato Internazionale in Neurofarmacologia, si pone in generale come obiettivo quello di integrare le nuove evidenze della ricerca preclinica con i nuovi possibili approcci terapeutici nella pratica clinica in diverse aree della neuropsicofarmacologia. Questo approccio consente ormai dai diversi anni l'integrazione dei ricercatori di base con esperti nella ricerca clinica all'interno della stessa sessione, in modo da favorire lo scambio di informazione e la crescita di tutti i partecipanti, tra cui in particolare i giovani dottorandi in neurofarmacologia del Dottorato Internazionale in Neurofarmacologia dell'Università di Catania, ma anche dottorandi da altre sedi italiane e stranieri, che possono partecipare alla scuola grazie all'ausilio di borse di studio messe a disposizione sia dalla Società Italiana di Farmacologia e dalla Federation of European Pharmacological Societies (EPHAR)

L'edizione di quest'anno ha superato per interesse e numero dei partecipanti le edizioni precedenti e la Scuola sta progressivamente assumendo in Italia un ruolo centrale come evento finalizzato ad integrare la ricerca preclinica in neuropsicofarmacologia con quella clinica. Oltre agli ospiti nazionali, rilevante è stata anche la partecipazione di diversi esperti stranieri provenienti da diverse università europee e noti in tutto il mondo per la loro competenza specifica in questo campo, quali Wim Van den Brink (Utrecht), Pier Vincenzo Piazza (Bordeaux), Tommy Pattij (Amsterdam), Antonio Verdejo-Garcia (Barcellona), Marcus Munafò (Bristol), Fabrizio Schifano (Londra) ed infine Steven Goldberg (Baltimore), responsabile del National Institute of Drug Abuse (NIDA).

La lettura di apertura della Scuola è stata tenuta dal Prof. Jan Van Ree dell'Università di Utrecht, che ha inizial-

mente analizzato la storia della farmacologia delle dipendenze, per illustrare successivamente le recenti evidenze sulle basi neurobiologiche delle dipendenze ed i nuovi target per il trattamento. Durante la Scuola, sono poi stati analizzati i diversi fattori di rischio che concorrono allo sviluppo delle dipendenze da quelli genetici (Prof. Gerra), al ruolo del sesso (Prof. Fratta), al peso dei tratti di personalità (Prof. Schifano). Successivamente nelle singole sessioni sono state approfondite le basi neurobiologiche delle diverse forme di dipendenze ed i meccanismi d'azione delle diverse sostanze di abuso (cocaina, eroina, alcol, nicotina, metanfetamine), con particolare attenzione ad i circuiti neuronali coinvolti nella dipendenze (Prof. Perciavalle) e al ruolo dello stress nella patogenesi delle dipendenze (Prof. Piazza). In ogni sessione alla lettura focalizzata sulle neurobiologia delle sostanze d'abuso seguiva la lettura sulle attuali linee guida per il trattamento delle diverse forme di dipendenza. Nelle diverse sessioni un ruolo centrale ha avuto lo studio del sistema dopaminergico come principale sistema coinvolto nella fisiopatologia delle diverse dipendenze. Molto interessante in questo senso è stata la lettura del Prof. Di Chiara, che è stato tra i primi a livello internazionale a dimostrare il ruolo centrale dell'aumentato rilascio di dopamina nel nucleus accumbens nei meccanismi del reward propri delle dipendenze. Alcuni dati interessanti sono inoltre emersi sul possibile ruolo anche di altri neurotrasmettitori, quali il glutammato nella patogenesi di diverse forme di dipendenze (Prof. Nicoletti), e gli endocannabinoidi (Prof. Di Marzo, Prof. Fattore e Prof.ssa Parolaro). In particolare la lettura magistrale del Prof. Goldberg, responsabile del NIDA, ha illustrato nuove ed importanti evidenze sul ruolo degli endocannabinoidi nella patogenesi della dipendenza da nicotina, presentando nuove modelli animali per lo studio di queste patologie nella ricerca preclinica.

Particolare attenzione è stata data nella Scuola allo studio delle comorbidità tra dipendenze e disturbi psichiatrici in particolare i disturbi dello spettro bipolare (Prof. Aguglia), sottolineando il ruolo che l'abuso di determinate sostanze come la cannabis possono avere come fattore di rischio per la patogenesi della schizofrenia (Prof. La Barbera).

La lettura conclusiva della scuola è stata infine tenuta dal prof Joseph Zohar (Tel Aviv, Israel), attuale Presidente dello European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), che ha svolto una lettura magistrale molto interessante sulle relazioni neurobiologiche e cliniche tra i disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo e le diverse forme di dipendenze, alla luce della prossima revisione del manuale statistico e diagnostico per i disturbi mentali (DSM-V) che sarà pubblicata nel 2012.

Tutte le sessioni sono state molto interessanti e certamente questa sintesi non rappresenta tutti gli aspetti e la molteplicità dei temi discussi nella Scuola che è stata di grande interesse per tutti i partecipanti italiani e stranieri. La speranza è che la Scuola possa continuare a crescere per dimensioni e significato, diventando un evento sempre più importante in Italia ed in Europa per l'integrazione della ricerca preclinica a con la ricerca clinica in neuropsicofarmacologia.

Filippo Caraci

Agenda

EUROPEAN FRONTIERS IN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY



President

Filippo Drago
(Catania)
Co-President
Eugenio Aguglia
(Catania)

Scientific Committee

Achille Caputi
(Messina)
Pier Luigi Canonico
(Novara)
Filippo Caraci
(Catania)
Agata Copani
(Catania)
Maria Angela Sortino
(Catania)

January 15th, 2010

17:00-17:15 Introduction
17:15-18:15 Dopamine-glutamate interaction and antipsychotics mechanism of action: new targets for the treatment of psychosis
Andrea de Bartolomeis, Italy
18:15-19:15 Meet-the expert session

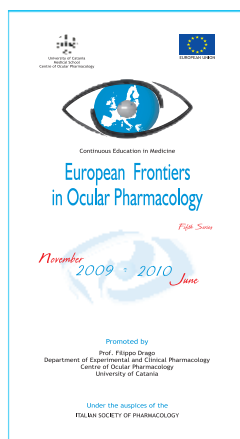
February 12th, 2010

17:00-17:15 Introduction
17:15-18:15 Maternal exposure to bacterial endotoxin during pregnancy in rats: implications for aetopathogenesis of schizophrenia
José Borrell, Spain
18:15-19:15 Meet-the expert session

March 12th, 2010

17:00-17:15 Introduction
17:15-18:15 Tools for measuring clinical effectiveness in schizophrenia
Dieter Naber, Germany
18:15-19:15 Meet-the expert session

European Frontiers in Ocular Pharmacology



President

Filippo Drago
(Catania)
Co-President
Alfredo Reibaldi
(Catania)

Scientific Committee

Teresio Avitabile
(Catania)
Renato Bernardini
(Catania)
Achille Caputi
(Messina)
Claudio Bucolo
(Catania)
Maria Angela Sortino
(Catania)
Maurizio Uva
(Catania)

January 22nd, 2010

17:00-17:15 Introduction
17:15-18:15 In vitro toxicity of vitreous substitutes
Giovanni Scorcia (Catanzaro)
18:15-19:15 Meet-the expert session

February 26th, 2010

17:00-17:15 Introduction
17:15-18:15 Compacted DNA nanoparticles as a non-viral delivery strategy to ocular tissues
Muna Naash (Oklahoma City, USA)
18:15-19:15 Meet-the expert session

March 19th, 2010

17:00-17:15 Introduction
17:15-18:15 The impact of cholesterol deficiency on retinal development, structure, and function
Steve Frieser (Buffalo, USA)
18:15-19:15 Meet-the expert session

27 Febbraio

2 Marzo 2010



QUINTA SCUOLA INVERNALE DI PSICHIATRIA
SULL'ANALISI DEL DSM IV-TR

I disturbi somatoformi

Presidente
Filippo Drago
(Catania)
Co-Presidente
Eugenio Aguglia
(Catania)
Comitato Scientifico
Pier Luigi Canonico
(Novara)
Donatella Marazziti
(Pisa)
Giorgio Racagni
(Milano)
Santo Di Nuovo
(Catania)
Segreteria Scientifica
Filippo Caraci
(Catania)

Castiglione di Sicilia (Catania)
Palmerston Hotel

Sotto l'egida



Società Italiana di
Psichiatria (SIP)