

# Sandra BRUNELLESCHI

Nata a Firenze, residente a Novara  
Professore ordinario  
BIO/14 Farmacologia

Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Dipartimento di Scienze Mediche  
Tel.: 0321 660 648 Fax: 0321 620 421  
E-mail: sandra.brunelleschi@med.unipmn.it

**CARRIERA ACCADEMICA:** 1998-2001: Professore associato non confermato; 2001-2002: Professore associato confermato; 2002-2005: Professore straordinario; 2005- 2009: Professore ordinario.

**INSEGNAMENTI.** 1998-2000: Farmacologia generale; 1999-2003: Tossicologia clinica; 1999-2004: Farmacologia speciale; 1998-2009: Farmacologia; 2002-2009: Bioetica applicata alla sperimentazione farmacologica; 2003-2007: Tossicologia.

**CURRICULUM.** Si laurea in Medicina e Chirurgia nel 1979 presso l'Università di Firenze, con il massimo dei voti e lode; si specializza in Tossicologia Medica nel 1982 presso lo stesso Ateneo con il massimo dei voti e lode.

Dal 1983 al 1987 frequenta il dottorato di Ricerca in Farmacologia e Tossicologia. Nel biennio 1985-1986 effettua un soggiorno di studio presso il Laboratorio di Ricerca dell'INSERM U200 di Clamart, Francia.

Nel 1988 vince il Premio in Scienze Farmacologiche in memoria di Aldo Cestari, conferito dalla Società Italiana di Farmacologia.

Dal 1993 è Ricercatore in Farmacologia (E07X) presso il Dipartimento di Scienze Mediche della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Torino, Sede di Novara.

Dal 1998 al 2002 è Professore Associato di Farmacologia presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università del Piemonte Orientale; dal 2002 al 2005 è Professore Straordinario di Farmacologia. Dal 2005 ad oggi è Professore Ordinario di Farmacologia presso l'Università del Piemonte Orientale.

Dal 1998 ricopre anche la carica di membro esterno del Comitato Etico della Fondazione "S. Maugeri"-Clinica del Lavoro e della Riabilitazione IRCCS di Pavia.

**CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA.** Regolazione neuropeptidergica dell'attività di monocito/macrofagi umani: produzione di anione superossido, secrezione di citochine, attivazione del fattore di trascrizione NF-kB e regolazione di PPAR-gamma; recettori PPAR-gamma in monocito/macrofagi umani: loro rilevanza in patologie cardiovascolari e loro modulazione da parte della nicotina; proprietà salutistiche e possibili effetti antinfiammatori di costituenti presenti nell'olio di oliva e nel cacao.

## TEMI CORRENTI DI RICERCA.

*Regolazione neuropeptidergica dell'attività di monocito/macrofagi umani: produzione di anione superossido, secrezione di citochine, attivazione del fattore di trascrizione NF-k e regolazione di PPAR-gamma.* È stata valutata l'espressione di recettori NK<sub>1</sub> e la capacità di Sostanza P(SP) e agonisti selettivi del recettore NK<sub>1</sub> di indurre la produzione di anione superossido, la liberazione di citochine pro-infiammatorie e l'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB, in macrofagi alveolari di fumatori e non-fumatori sani. I risultati ottenuti dimostrano che l'espressione di recettori NK<sub>1</sub> è aumentata di 3 volte nei macrofagi alveolari di fumatori, rispetto ai non-fumatori. La SP e gli agonisti selettivi NK<sub>1</sub> inducono, in maniera dose-dipendente, il "burst" respiratorio e la liberazione di TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , con effetti significativamente aumentati nei macrofagi alveolari di fumatori sani. Inoltre, la SP induce la traslocazione nucleare del fattore di trascrizione NF-kB: l'effetto è dose- e tempo-dipendente, è riprodotto dagli agonisti selettivi NK<sub>1</sub> e revertito dall'antagonista non-peptidico CP 96,345. Nei macrofagi alveolari ottenuti da fumatori sani, l'attivazione di NF-kB indotta da SP è significativamente aumentata (2.5-3 volte) rispetto ai non-fumatori. Questi risultati documentano, per la prima volta, la presenza di recettori NK<sub>1</sub> (come proteina) funzionanti nei macrofagi alveolari umani e la loro "up-regulation" nel fumatore sano. Il lavoro è stato pubblicato nel 2005 (vedi pubblicazioni). Inoltre, la SP induce, in maniera dose-dipendente, l'espressione di PPAR-gamma nei monocito/macrofagi di donatori sani, con maggiore efficacia nel fumatore. Inoltre, nelle cellule del fumatore, è stata documentata una aumentata espressione costitutiva di recettori NK-1. L'effetto della Sostanza P è di natura recettoriale, essendo riprodotto da agonisti selettivi NK-1 e revertito da antagonisti NK-1. Il lavoro è stato pubblicato su British Journal of Pharmacology nel 2008.

*Recettori PPAR-g in monocito/macrofagi umani: loro rilevanza in patologie cardiovascolari e loro modulazione.* I risultati ottenuti dimostrano che PPAR-gamma è costitutivamente espresso nelle due popolazioni cellulari e che la sua espressione è up-regolata con il differenziamento. Nei volontari sani, l'espressione di PPAR-gamma è significativamente aumentata nei fumatori rispetto ai non fumatori. La nicotina, in maniera dose-dipendente, induce l'espressione di PPAR-gamma. Questi risultati sono stati pubblicati su Life Sciences nel 2007 (vedi pubblicazioni). Nei pazienti affetti da coronaropatia, l'espressione di PPAR-gamma nei monocito/macrofagi è significativamente più elevata rispetto ai donatori sani ed è possibile documentare una differenza di genere. Infatti, differenti livelli di espressione di PPAR-gamma e di liberazione basale di citochine pro-infiammatorie sono stati misurati nei monocito/macrofagi di pazienti affetti da coronaropatia, fumatori e non, uomini e donne. Le donne non fumatrici (n = 15)

presentano i più alti livelli di espressione di PPAR-gamma e il più basso "release" spontaneo di TNF-alfa e IL-6. Queste osservazioni sono state oggetto di 2 papers, pubblicati nel 2009 su British Journal of Pharmacology e su Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.

*Proprietà salutistiche e possibili effetti antinfiammatori di costituenti presenti nell'olio di oliva e nel cacao.* Differenti evidenze dimostrano che la dieta mediterranea, ricca di frutta, ortaggi e olio di oliva, riduce il rischio di coronaropatia. In collaborazione con colleghi di altri Atenei abbiamo verificato la capacità di un estratto "defattato" di olio di oliva di modulare l'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB. I risultati ottenuti indicano che questo estratto, in maniera dose-dipendente e a concentrazioni "fisiologiche", inibisce la traslocazione nucleare di NF-kB, con una particolare potenza nei confronti della subunità p50. Il lavoro è stato pubblicato su Pharmacological Research (2007). Nel 2008, lo studio è proseguito valutando la capacità dell'estratto di inibire la liberazione di citochine pro-infiammatorie. I risultati ottenuti sono stati accettati per la pubblicazione su un libro internazionale (Olives and olive oil in health and disease prevention, eds Victor R. Preedy & Ronald Ross Watson, Academic Press), la cui uscita è prevista nei prossimi mesi. Abbiamo, inoltre, iniziato a valutare i possibili effetti anti-ossidanti ed anti-infiammatori della clovamide (un derivato dell'acido rosmarinico), presente, tra l'altro nel cacao e nei chicchi di caffè, dimostrando che, in modelli in vitro di morte neuronale, la molecola è in grado di esercitare significativi effetti neuroprotettivi. Un primo lavoro è stato pubblicato su British Journal of Pharmacology nel 2009 (vedi pubblicazioni) e un altro è in fase avanzata di preparazione.

## **PUBBLICAZIONI PIÙ RECENTI (2005-2009).**

AMORUSO A, GUNELLA G, RONDANO E, BARDELLI C, FRESU L, FERRERO V, RIBICHINI F, VASSANELLI C, BRUNELLESCHI S. *Tabacco smoke affects expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma in monocyte/macrophages of patients with coronary heart disease.* Br J Pharmacol. 2009 Oct 8. [Epub ahead of print] PMID: 19814730 .

AMORUSO A, BARDELLI C, FRESU LG, PALMA A, VIDALI M, FERRERO V, RIBICHINI F, VASSANELLI C, BRUNELLESCHI S. *Enhanced Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma expression in monocyte/macrophages from coronary artery disease patients and possible gender differences.* J Pharmacol Exp Ther. 331: 531-538 (2009).

FALLARINI S, MIGLIO G, PAOLETTI T, MINASSI A, AMORUSO A, BARDELLI C, BRUNELLESCHI S, LOMBARDI G. *Clovamide and rosmarinic acid induce neuroprotective effects in in vitro models of neuronal death.* Br J Pharmacol. 157:1072-84 (2009).

AMORUSO A, BARDELLI C, GUNELLA G, RIBICHINI F, BRUNELLESCHI S. *A novel activity for substance P: stimulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma protein expression in human monocytes and macrophages.* Br J Pharmacol. 154:144-52 (2008).

BRUNELLESCHI S, BARDELLI C, AMORUSO A, GUNELLA G, IERI F, ROMANI A, MALORNI W, FRANCONI F. *Minor polar compounds extra-virgin olive oil extract (MPC-OOE) inhibits NF-kappaB translocation in human monocyte/macrophages.* Pharmacol Res. 56:542-9 (2007).

AMORUSO A, BARDELLI C, GUNELLA G, FRESU LG, FERRERO V, BRUNELLESCHI S. *Quantification of PPAR-gamma protein in monocyte/macrophages from healthy smokers and non smokers: a possibile direct effect of nicotine.* Life Sci 81: 906-15 (2007).

FERRERO V, RIBICHINI F, PESARINI G, BRUNELLESCHI S, VASSANELLI C. *Glucocorticoids in the prevention of restenosis after coronary angioplasty: therapeutic potential.* Drugs 67:1243-55 (2007).

RIBICHINI F, FERRERO V, FEOLA M, ROGNONI A, BRUNELLESCHI S, VACCA G, VASSANELLI C. *Neutropenia in patients treated with thienopyridines and high dose oral prednisone after percutaneous coronary interventions.* J Interv Cardiol. 20: 209-13 (2007).

FERRERO V, RIBICHINI F, ROGNONI A, MARINO P, BRUNELLESCHI S, VASSANELLI C. *Comparison of efficacy and safety of lower-dose oral prednisone after percutaneous coronary interventions (the IMPRESS-LD study).* Am J Cardiol. 99:1082-6 (2007).

RIBICHINI F, FERRERO V, ROGNONI A, MARINO P, BRUNELLESCHI S, VASSANELLI C. *Percutaneous treatment of coronary bifurcations: lesion preparation before provisional bare metal stenting and subsequent immunosuppression with oral prednisone. The IMPRESS-Y study.* J Interv Cardiol. 20:114-21 (2007).

FRANCONI F, BRUNELLESCHI S, STEARDO L, CUOMO V. *Gender differences in drug responses.* Pharmacol Res. 55:81-95 (2007).

GUNELLA G, BARDELLI C, AMORUSO A, VIANO I, BALBO P, BRUNELLESCHI S. *Macrophage-stimulating protein differently affects human alveolar macrophages from smoker and non-smoker patients: evaluation of respiratory burst, cytokine release and NF-kappaB pathway.* Br J Pharmacol. 148:478-89 (2006).

BARDELLI C., GUNELLA G., VARSALDI F., BALBO P., DEL BOCA E., SEREN BERNARDONE I., AMORUSO A., S. BRUNELLESCHI S. *Expression of Functional NK1 Receptors in Human Alveolar Macrophages: Superoxide Anion Production, Cytokine Release and Involvement of NF-kB Pathway.* Br. J. Pharmacol. 145: 385-396 (2005).

### **Orario di Ricevimento**

*Presso il mio studio, Dipartimento di Scienze Mediche, orario da concordare con studenti*