

Università del Piemonte Orientale
“Amedeo Avogadro”

**RUOLO DELLA SOSTANZA P IN
MONOCITI DI PAZIENTI AFFETTI DA
DISTURBI DELL'UMORE E NELLA
MODULAZIONE DI PPAR- γ IN MONOCITI
E MACROFAGI UMANI**

XIX Ciclo - Dottorato di Medicina Molecolare

Tutore:
Prof.ssa Sandra Brunelleschi

Dottorando:
Claudio Bardelli

INTRODUZIONE

La sostanza P (SP) è un peptide di undici aminoacidi che appartiene alla famiglia delle neurochinine (tachichinine) (Pernow, 1983).

Struttura chimica della sostanza P:

Arg-Pro-Lys-Pro-Glu-Glu-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂

Tale neuropeptide è distribuito sia nei tessuti periferici, dove è per lo più mediatore di alcuni stati di malattia tramite la sua influenza su cellule coinvolte nell'infiammazione e nella risposta immune (McGillis et al., 1990; Payan, 1989), sia nel sistema nervoso centrale (SNC), dove è stato localizzato nei gangli basali, nell'ipotalamo e nel sistema limbico (ippocampo ed amigdala) (Pioro, 1990). Nel sistema immune l'interazione di SP con i linfociti è stata ben caratterizzata: il neuropeptide induce la proliferazione dei linfociti T anche a concentrazioni molto basse (10^{-10} M) (Covas et al., 1994) ed aumenta la secrezione di immunoglobuline dalle cellule B umane e di IL-2 da cellule T umane e murine (Bost e Pascual, 1992; Calvo et al., 1992). Inoltre, SP è un importante regolatore dell'attività di monociti e macrofagi umani (Lotz et al, 1988; Peck, 1987; Ruff et al, 1985a). Monociti e macrofagi umani stimolati con SP producono citochine infiammatorie come interleuchina 1 (IL-1), IL-6, il fattore alfa di necrosi tumorale (TNF- α) e metaboliti dell'acido arachidonico (Laurenzi et al, 1990; Lotz et al, 1988; Ho et al., 1996; Lavagno et al., 2001; O' Connor et al., 2004; Brunelleschi et al., 1990; Brunelleschi et al., 1998). Inoltre SP induce un'augmentata produzione di anione superossido nei monociti umani e nei macrofagi alveolari e chemotassi nei monociti (Ruff et al., 1985a; Ruff et al., 1985b; Brunelleschi et al., 1998; Bardelli et al., 2005). Poiché i numerosi effetti indotti da SP in monociti e macrofagi sono bloccati da antagonisti specifici di SP, McGillis et al. (1990) proposero che i monociti umani potessero esprimere recettori per SP.

La presenza di recettori NK₁ (NK-1R) per SP in monociti e macrofagi è stata dimostrata sia valutando gli effetti di agonisti ed antagonisti selettivi su specifici parametri funzionali (Brunelleschi et al., 1998), sia mediante tecniche di biologia molecolare e di biochimica. Tecniche di *ibridazione in situ* e di RT-PCR sono state utilizzate per identificare l'mRNA di NK₁ in monociti e macrofagi (Ho et al., 1996). Nel nostro laboratorio, abbiamo dimostrato che, nel volontario sano, l'espressione del recettore NK-1 (il più affine per SP) è aumentata di circa tre volte nei macrofagi alveolari di fumatori rispetto ai non fumatori sani; analogamente TNF- α ed il fattore nucleare κ B (NF- κ B) sono stati osservati aumentati di quattro e tre volte, rispettivamente (Bardelli et al., 2005). Nel nostro laboratorio si studia da tempo la funzione di SP nei processi infiammatori in monociti e macrofagi umani, ed ultimamente, in collaborazione con i Servizi di Psichiatria universitari e territoriali, si sta valutando il suo ruolo in monociti di pazienti affetti da disturbi dell'umore.

Il numero di pazienti per ora reclutati è piuttosto limitato e comprende sia pazienti affetti da depressione unipolare che pazienti bipolari. Secondo la classificazione del "Manuale Statistico Diagnostico per i disturbi mentali" (DSM-IV-TR) la depressione maggiore unipolare è un disturbo depressivo episodico grave i cui sintomi si presentano per almeno due settimane con età media di esordio intorno ai 40 anni ed è più comune nelle donne che negli uomini (2:1). Il disturbo bipolare è invece un disturbo ciclotimico, caratterizzato dall'alternanza di episodi depressivi ed episodi maniacali. La fase maniacale è caratterizzata da sintomi che sono esattamente l'opposto di quelli della fase depressiva ed infatti l'esaltazione è il sintomo principale. La prevalenza nel corso della vita varia da 0.4% a 1.6% nella popolazione generale; l'età media di esordio è di circa 20 anni, sia negli uomini che nelle donne.

Considerevoli progressi sono stati fatti per capire i circuiti neuronali coinvolti nella patogenesi della depressione e tra le nuove ipotesi vi è quella che coinvolge il neuropeptide SP.

Nel SNC, SP colocalizza con altri neurotrasmettitori e presenta importanti effetti neuromodulatori. E' stata osservata nei neuroni 5-HT nel cervello umano, dove circa il 50% dei neuroni del nucleo dorsale del rafe (da cui originano le più importanti proiezioni serotoninergiche) co-esprimono SP e 5-HT (Baker et al, 1991; Segeyev et al., 1999). E' quindi possibile che, almeno in alcune circostanze, la SP sia corilasciata con 5-HT. Secondo una delle ipotesi più accreditate sull'origine della depressione (ipotesi monoaminergica), nella depressione si verificherebbe un deficit di monoamine, in particolar modo noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT), a livello di alcune sinapsi critiche nel SNC, mentre nella mania si avrebbe un loro aumento.

Inizialmente la terapia antidepressiva è stata incentrata alla modulazione di tali monoamine, senza però riuscire a spiegare completamente alcuni problemi, ad esempio l'elevato tempo di latenza intercorrente fra la somministrazione di farmaci antidepressivi e l'effetto terapeutico. L'attenzione si è così spostata sui recettori cerebrali per i neurotrasmettitori NA e 5-HT (evidenziando, ad es., una riduzione del numero e della sensibilità di alcuni sottotipi recettoriali in seguito a terapia prolungata) e sul ruolo di altri neurotrasmettitori, in particolare acetilcolina, GABA, endorfine e neuropeptidi.

Mediante tecniche immunoistochimiche è stato possibile evidenziare recettori NK-1 nel "locus coeruleus", sede primaria di innervazioni noradrenergiche, fornendo una prova della potenziale interazione di SP e di antagonisti della SP con il sistema noradrenergico (Santarelli et al., 2001).

NK-1R è espresso ad alti livelli anche nel rafe dorsale di topo (Santarelli et al., 2001; Froger et al., 2001), ma non nei neuroni 5-HT all'interno del rafe dorsale. Pertanto la modulazione dei neuroni nel rafe da parte degli antagonisti NK-1 potrebbe essere mediata sia da cellule non 5-HT sia da neuroni NK-1R positivi localizzati più distalmente nel "locus coeruleus", noto per modulare le funzioni serotoninergiche (Santarelli et al., 2001; Haddjeri et al., 2000).

Fra i più importanti studi condotti sull'uomo utilizzando antagonisti specifici per NK-1R, l'MK-869 (Aprepitant) esibiva un'efficacia antidepressiva e ansiolitica paragonabile a quella della paroxetina, un antidepressivo di largo impiego, così suggerendo un possibile ruolo della SP nella depressione (Kramer et al., 1998).

Per questo motivo l'utilizzo di antagonisti selettivi per NK-1R potrebbe rappresentare un approccio promettente per trattare le patologie depressive. E' stato inoltre dimostrato che i pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore sono esposti ad un rischio di mortalità doppio rispetto alla popolazione generale, per patologie di tipo organico. Questo sembra, in qualche misura, essere dovuto al fatto che i disturbi depressivi maggiori sono accompagnati da una disfunzione del sistema immunitario, con riduzione dell'attività delle cellule natural killer ed aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie, quali TNF- α , IL-6, IL-1 β e INF- γ (Connor et al., 1998; Licinio et al., 1999). La loro produzione ed attività può anche essere imputata all'utilizzo di farmaci antidepressivi che, come noto, possono interagire con il sistema immunitario (Neveu & Castanon, 1999), sebbene non sia ancora ben chiara la specifica associazione fra trattamento con antidepressivi e livelli di citochine liberate. Alcune evidenze sperimentali e cliniche indicano che gli antidepressivi possono attenuare i sintomi depressivi indotti da citochine, esercitando effetti immunoregolatori negativi (Levine et al., 1999; Lanquillon et al., 2000; Tuglu et al., 2003; Hestad et al., 2003; Frommberger et al., 1997).

Differenti osservazioni sperimentali, effettuate con utilizzo di antagonisti selettivi del recettore NK₁ (Pothoulakis et al., 1994; Stucchi et al., 2000) o topi *knock-out* per questo recettore (Bozic et al., 1996; Bhatia et al., 1998), dimostrano che il legame della SP al recettore NK₁ media risposte infiammatorie che coinvolgono, tra gli altri, il fattore nucleare κ B (NF- κ B) e MAP chinasi (Lieb et al., 1997; Castagliuolo et al., 1997; Fiebich et al., 2000). Il fattore di trascrizione NF- κ B è un importante regolatore della risposta immunitaria ed infiammatoria nelle cellule di mammifero (Thanos et al., 1995; Ghosh et al., 2002). Come noto, in assenza di stimoli adeguati, NF- κ B è localizzato, in forma inattiva, nel citoplasma, ancorato ad una proteina inibitrice, I κ B (di cui esistono differenti isoforme, tra cui I κ B- α e I κ B- β sono le meglio caratterizzate). NF- κ B può essere

attivato da svariati stimoli, inclusi prodotti batterici (LPS), proteine virali, citochine infiammatorie, fattori di crescita, radiazioni, stress ossidativo etc.

I meccanismi molecolari coinvolti in tale attivazione sono meglio precisati nel caso di recettori di membrana per le citochine, quali IL-1 e TNF- α . In breve, la stimolazione di questi recettori innesca una cascata di eventi che determinano l'attivazione di IKK (proteinchinasi specifica per le I κ B), che fosforila I κ B a livello delle serine 32 e 36. Queste fosforilazioni promuovono la poliubiquitinazione di I κ B e la sua rapida degradazione. Liberato dall'inibitore, il dimero NF- κ B può migrare nel nucleo dove, legandosi alle sue specifiche sequenze di DNA, induce la trascrizione di geni bersaglio (molti dei quali codificano per proteine importanti nella risposta infiammatoria).

Visto il ruolo di SP nei processi infiammatori, la nostra attenzione si è rivolta anche verso la valutazione di un possibile "cross-talk" tra SP e Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ " (PPAR- γ), un regolatore chiave del differenziamento degli adipociti e del metabolismo del glucosio e dei lipidi, per il quale è suggerito un importante ruolo anti-infiammatorio (Tontonoz et al., 1994; Chawla et al., 1994).

PPAR- γ appartiene alla superfamiglia di recettori nucleari ormonali che include anche le altre isoforme PPAR- α , β / δ ed è espresso in diversi tipi cellulari fra cui monociti, macrofagi e cellule schiumose (Ricote et al., 1998; Tontonoz et al., 1998; Amoruso et al., 2007). Può essere attivato sia da ligandi naturali come la 15-deossi-delta12,14-prostaglandina (15- Δ -PGJ₂) e le lipoproteine a bassa densità ossidate (ox-LDL), sia da molecole sintetiche, come i farmaci antidiabetici del gruppo dei tiazolidinedioni ed alcuni farmaci anti-infiammatori non steroidei. Diversi lavori hanno dimostrato l'attività anti-infiammatoria di PPAR- γ in modelli animali di artrite, di ischemia e di infiammazione cronica delle vie aeree (Belvisi et al., 2004; Daynes e Jones, 2002; Scher e Pillinger, 2005), situazioni patologiche in cui il ruolo di SP è stato più volte evidenziato (O'Connors et al., 2004; Keeble e Brain, 2004; Keeble et al., 2005; Maggi, 1997; Mantyh et al., 1995; Reed et al., 2005). A supportare il potenziale anti-infiammatorio di PPAR- γ ci sono alcune rilevanti osservazioni: ad es., ligandi PPAR- γ inibiscono l'attivazione di monociti e macrofagi, la secrezione di citochine pro-infiammatorie come TNF- α , IL-6, IL-1 β , la produzione di nitrossido-sintasi (iNOS), gelatinasi B e COX-2, ed inducono apoptosi in macrofagi ed altri tipi cellulari (Amoruso et al., 2007; Ricote et al., 1998; Chinetti et al., 1998). Altri lavori, al contrario, suggeriscono un effetto pro-infiammatorio e pro-aterogeno per i ligandi PPAR- γ : essi infatti inducono l'espressione di recettori come CD14 e CD11/CD18, nonché di CD36, che, come noto, è coinvolto nella captazione delle ox-LDL e nella formazione di cellule schiumose (Chinetti et al., 2000; Tontonoz et al., 1998).

SCOPO DEL LAVORO

Considerato il ruolo svolto da SP a livello centrale nelle patologie depressive, nonché l'importanza del sistema monocito/macrofagico (come maggiore produttore di citochine pro-infiammatorie, in particolare TNF- α ed IL-6), ci siamo proposti in primo luogo di verificare l'espressione e i livelli di recettore NK-1 nei monociti di pazienti affetti da disturbo dell'umore, confrontandoli a quelli ottenuti in volontari sani.

Inoltre abbiamo voluto valutare la capacità di sostanza P e dell'agonista [Sar⁹Met(O₂)¹¹]SP, selettivo per il recettore NK-1, di indurre attivazione funzionale, valutata come liberazione di citochine pro-infiammatorie ed attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B. Nostre precedenti osservazioni (Bardelli et al., 2005) avevano documentato la presenza di recettori NK-1 in macrofagi

alveolari di donatori sani e di pazienti affetti da interstiziopatia polmonare e la capacità di SP di indurre l'attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B.

Inoltre, considerato il possibile ruolo anti-infiammatorio di PPAR- γ , abbiamo voluto valutare la capacità di SP, di [Sar⁹Met(O₂)¹¹]SP (agonista NK-1R) e di GR71251 (antagonista NK-1R) di modulare l'espressione di PPAR- γ in monociti e MDM di volontari sani, fumatori e non fumatori.

MATERIALI E METODI

Attraverso l'utilizzo della SCID-1, un'intervista clinica strutturata in base ai criteri diagnostici del DSM-IV TR per la diagnosi di disturbi di asse I, sono stati selezionati i pazienti afferenti alla SCU Psichiatria dell'Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità di Novara ed il DSM Nord dell'ASL 13 di Novara che presentavano una fra le seguenti diagnosi: Disturbo Depressivo Maggiore Ricorrente, Disturbo Bipolare tipo I e Disturbo Bipolare II.

Ai pazienti selezionati sono state somministrate le seguenti scale di valutazione: HAM-A (Hamilton Rating Scale for Anxiety) ed HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression) e, previo consenso informato, sono stati prelevati 30-40 ml di sangue. Sono stati inoltre reclutati donatori sani in ambito universitario.

I monociti sono stati isolati dal sangue periferico mediante procedura standard di sedimentazione con destrano e centrifugazione su gradiente di Ficoll-Paque e purificati per adesione (2 ore, 37°C, 5% CO₂). I monociti sono stati cimentati con SP, agonisti selettivi NK-1 e/o antagonisti: i loro effetti sono stati quindi confrontati con quelli indotti da forbole miristato acetato (PMA).

Gli MDM sono stati ottenuti dai monociti coltivati per 8-10 giorni in 5% CO₂ a 37°C in RPMI 1640 medium contenente 20% FBS, 2 mM glutamina, 10 mM Hepes e antibiotici; il terreno è stato sostituito ogni 2-3 giorni.

La valutazione dell'espressione dei recettori NK-1 è stata condotta con metodologie di immunoblotting di estratti proteici di membrana cellulare, utilizzando un anticorpo policlonale commerciale (Abcam: cod. ab466). La quantificazione del recettore è stata ottenuta rapportando la sua espressione a quella della proteina di membrana Na⁺/K⁺ ATPasi.

La misurazione delle citochine liberate (TNF- α , IL-1 β e IL-10), in seguito a stimolazione con SP, agonisti selettivi per NK-1R o PMA per 24h, è stata effettuata con kit specifici ELISA (Pelikine Compact TM ELISA kit).

La valutazione del fattore NF- κ B attivato e, quindi, traslocato nel nucleo, è stata condotta con kit ELISA specifici per le subunità p50 e p65 (Chemi NF- κ B p50, Chemi NF- κ B p65). Infine l'espressione di PPAR- γ è stata determinata mediante immunoblotting di estratti totali cellulari, utilizzando un anticorpo monoclonale commerciale (anti-human PPAR- γ E-8, Santa Cruz, CA, USA). La quantificazione di PPAR- γ è stata poi condotta calcolando il rapporto fra l'espressione proteica di PPAR- γ e la β -actina, utilizzata come proteina "house-keeping" (Amoruso et al., 2007).

RISULTATI E DISCUSSIONE

1) Effetti di SP nei monociti di pazienti con disturbo dell'umore

Lo studio è stato per ora condotto su un numero piuttosto limitato di pazienti, 14 unipolari, 5 bipolari. Vista la scarsa casistica per ora non è stata presa in considerazione la variabile fumo anche se i monociti/macrofagi di fumatori solitamente sono più attivati (Bardelli et al., 2005; Gunella et al., 2006).

L'espressione del recettore NK₁ valutata mediante immunoblotting su proteine di membrana di monociti isolati da pazienti unipolari e bipolari è stata confrontata con quella di individui sani, fumatori e non fumatori. Come già osservato precedentemente (Bardelli et al., 2005), l'anticorpo policlonale da noi utilizzato evidenzia la banda di 53 KDa, tipicamente espressa in

monocito/macrofagi umani (Simeonidis et al., 2003). Come riportato nella figura 1, i monociti ottenuti da pazienti bipolari presentano una più marcata espressione di recettore NK-1R rispetto agli unipolari; il livello di espressione è di entità simile a quella dei fumatori sani. Al contrario, i pazienti unipolari presentano livelli di NK-1R inferiori a quella dei volontari sani non fumatori (fig.1).

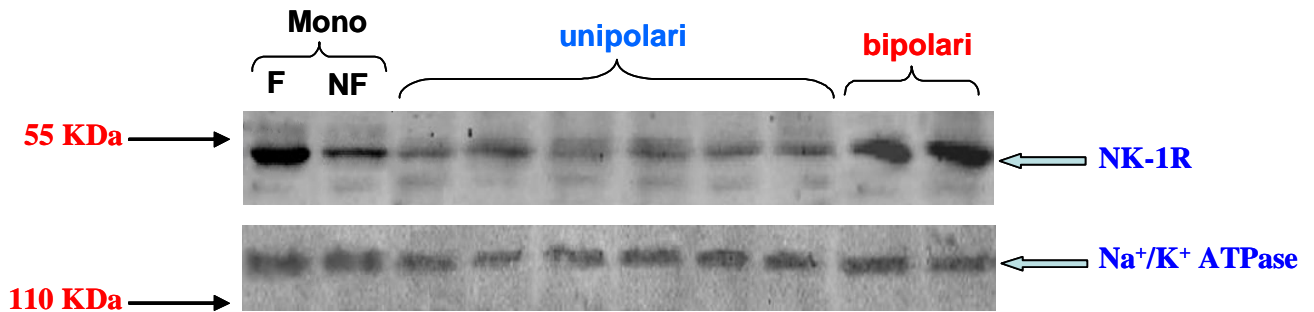
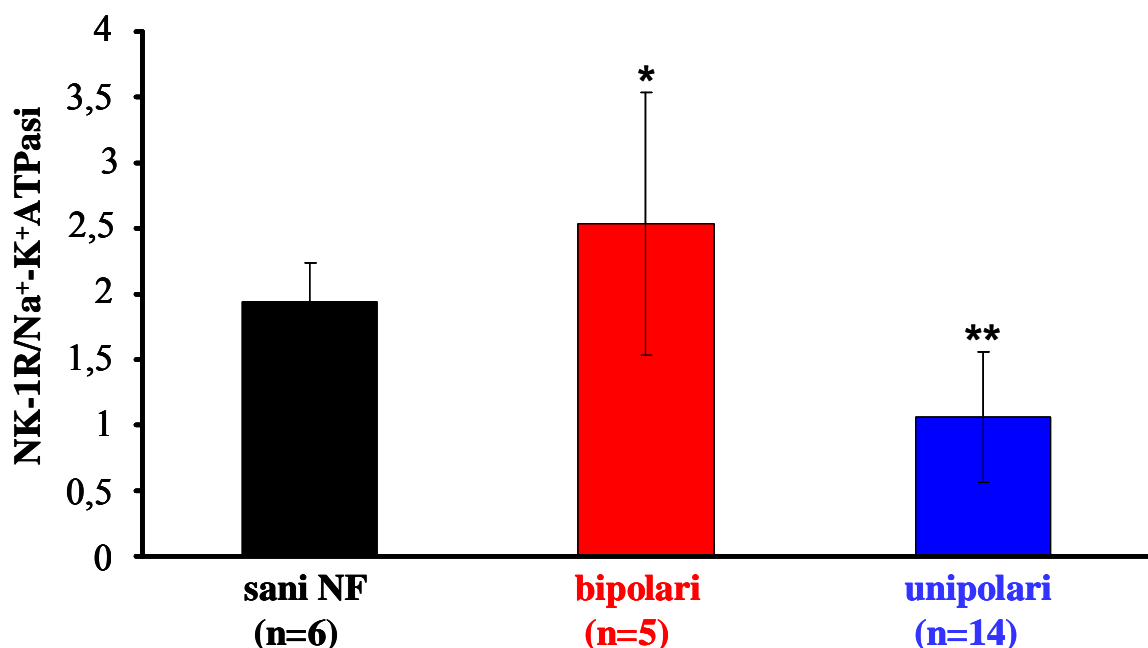


Fig.1) Espressione del recettore NK-1 in monociti: confronto fra individui volontari sani e pazienti con depressione unipolare e bipolare.

Per ottenere un'immagine quantitativa più chiara, sono stati calcolati i rapporti di espressione fra i livelli proteici del recettore NK-1 con quelli della proteina costitutiva di membrana, Na^+/K^+ ATPasi (fig. 2).



* $p < 0,05$ verso depressi unipolari

** $p < 0,001$ verso Sani NF;

Fig. 2) Rapporti quantitativi d'espressione fra i livelli di recettore NK-1 e Na^+/K^+ ATPasi.

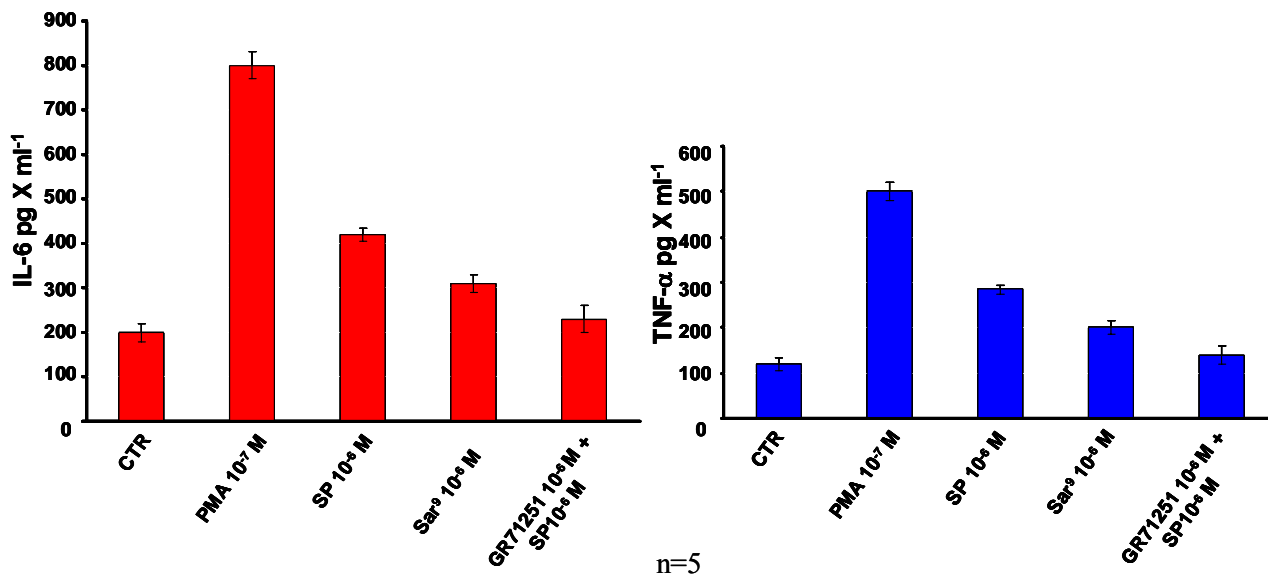
Come si può osservare nella Figura 2, il recettore NK-1 è significativamente meno espresso nei pazienti unipolari, sia rispetto ai volontari sani non fumatori ($p < 0,001$) che rispetto ai pazienti bipolari ($p < 0,05$). L'esiguo numero di pazienti bipolari finora reclutati (e l'ampia variabilità intra-

individuale) non consentono di effettuare un'analisi statistica approfondita: al momento non si osserva alcuna differenza statisticamente significativa tra pazienti bipolari e volontari sani.

Per valutare l'attività funzionale del recettore NK-1 è stata misurata la capacità di SP e dell'agonista selettivo per NK-1R, [Sar⁹Met(O₂)¹¹]SP, di indurre produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-6 e TNF-α) sia in pazienti unipolari che bipolari (fig. 3A e 3B).

A)

DEPRESSI BIPOLARI



B)

DEPRESSI UNIPOLARI

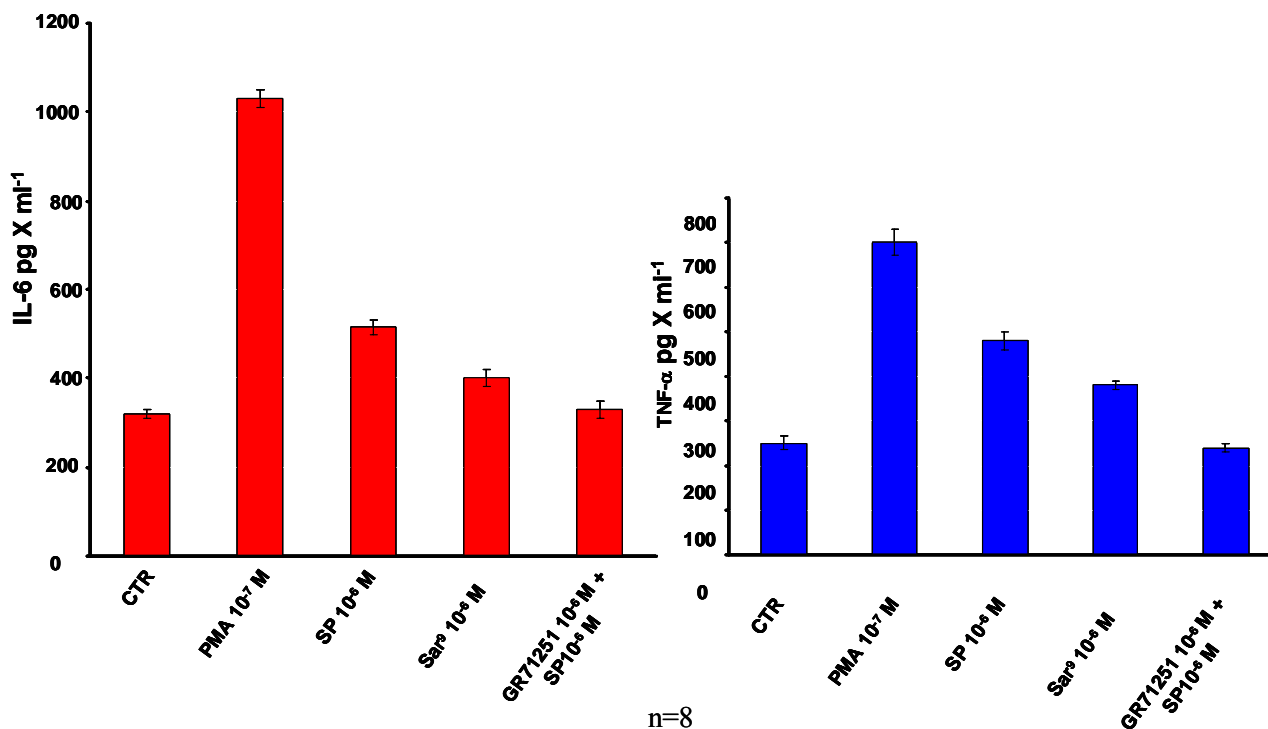


Fig.3) Liberazione di IL-6 e TNF-α da monociti di pazienti con depressione bipolare (A) ed unipolare (B).

In entrambi le tipologie di pazienti, sia SP sia l'agonista selettivo sia PMA inducono produzione di citochine, mentre l'antagonista selettivo per NK-1R, il GR71251, antagonizza competitivamente il

rilascio di TNF- α e di IL-6 indotto da SP, confermando la natura recettoriale dell'effetto. La valutazione del fattore di trascrizione NF- κ B (misurato mediante kit ELISA per le subunità p50 e p65) ha confermato ancora una volta la capacità di SP e dall'agonista selettivo di indurre la sua attivazione, sia nei pazienti depressi che in quelli bipolari. Tale effetto, essendo inibito dall'antagonista selettivo GR71251, dimostra il coinvolgimento di NK-1R. In conclusione si può dire che i pazienti depressi unipolari presentano livelli di recettore NK-1 inferiori rispetto ai pazienti bipolari e ai volontari sani. Inoltre tali recettori sono funzionalmente attivi in quanto sia SP sia [Sar⁹Met(O₂)¹¹]SP producono effetti paragonabili a quelli osservati in seguito a "challenge" con PMA, sia per quanto riguarda la liberazione di citochine sia per l'attivazione di NF- κ B. La casistica è ancora un po' limitata soprattutto per i pazienti bipolari, ed un ulteriore aumento potrebbe permettere la valutazione di altre variabili, come il fumo, il sesso, l'età, lo stadio di malattia (remissione o non), trattamento farmacologico, ecc...

2) Effetti di SP sulla espressione di PPAR- γ

La possibilità di un "cross-talk" tra SP e PPAR- γ ci ha spinti in primo luogo a valutare la capacità o meno di SP di indurre l'espressione di PPAR- γ , sia in M che MDM di volontari sani, fumatori e non. Precedenti osservazioni del laboratorio (Amoruso et al., 2007) documentano che l'espressione di PPAR- γ aumenta con il differenziamento macrofagico ed è più elevata nel fumatore. Come mostrato in figura 4, PPAR- γ è presente sia nei monociti che nei macrofagi di volontari sani non fumatori ed è maggiormente espresso negli MDM: questo conferma che PPAR- γ è un importante regolatore del differenziamento macrofagico e ne suggerisce l'utilizzo come possibile marker.

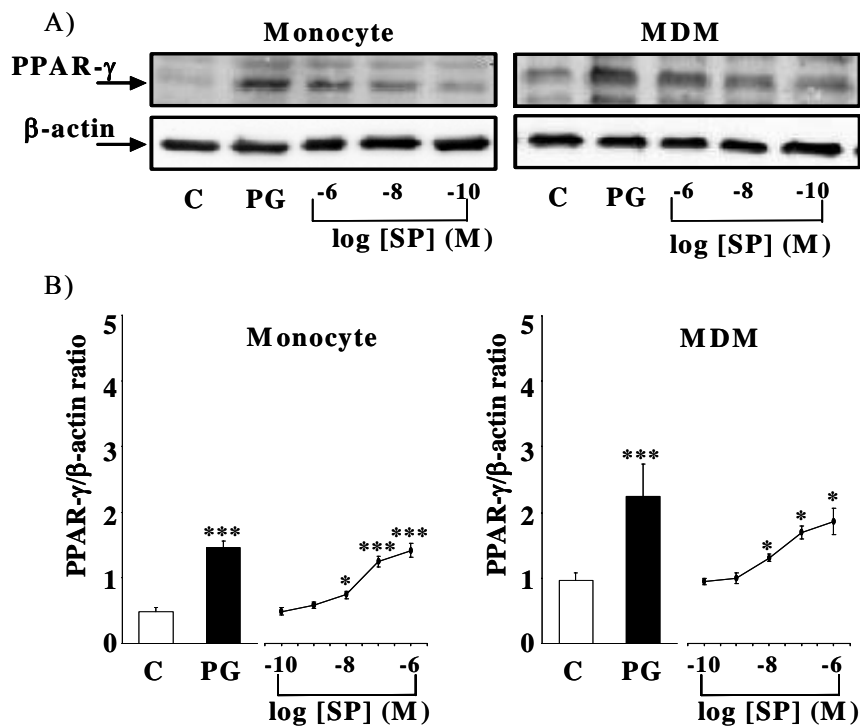


Fig. 4) Effetto dose dipendente di SP sull'espressione di PPAR- γ in monociti e macrofagi di individui non fumatori sani; **a)** Western blotting di PPAR- γ e β -actina in monociti e MDM di individui non fumatori; **b)** Rapporti PPAR- γ / β -actina del WB di sopra. Le cellule sono stimulate per 6 h in assenza (C, controllo) o presenza di 15d-PGJ₂ (PG, 10 μ M) e sostanza P (SP10⁻¹⁰ - 10⁻⁶M). Media \pm s.e.m.; n = 5. ***P<0.0001, *P<0.05 vs controllo.

SP induce, in modo dose dipendente (10⁻¹⁰M -10⁻⁶M), l'espressione di PPAR- γ , sia in monociti che MDM (Figura 4): l'effetto massimo, pari a circa due volte il livello basale, si ottiene alla concentrazione 10⁻⁶M ed è paragonabile a quello ottenuto con il ligando naturale 15d-PGJ₂ (10 μ M). I valori calcolati di EC₅₀ sono simili in entrambi i tipi cellulari: 19nM nei monociti e 17nM negli MDM.

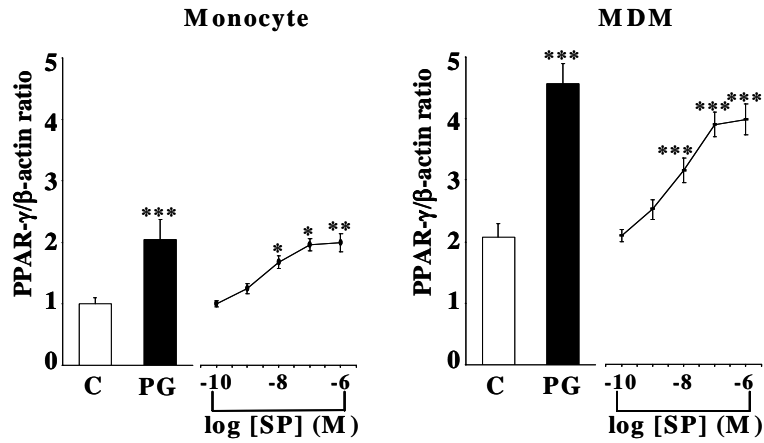
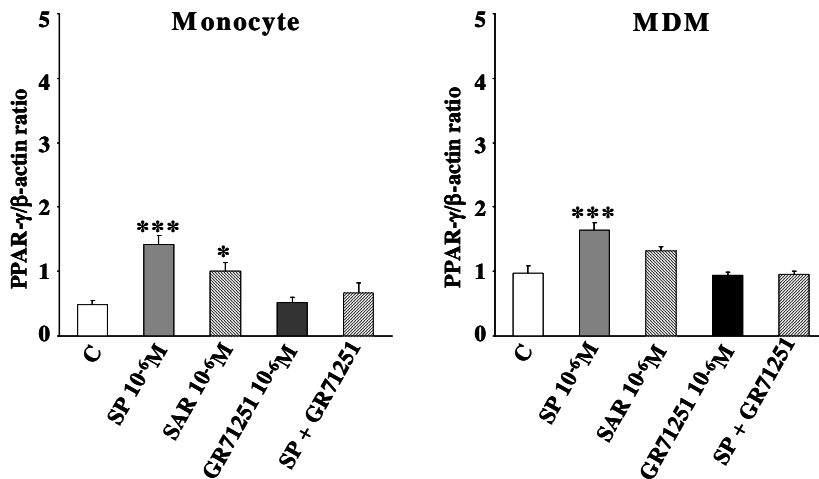


Fig. 5) Espressione di PPAR- γ in monociti e MDM umani di fumatori sani, valutata come rapporto PPAR- γ / β -actina. Le cellule sono stimulate per 6h in assenza (C, controllo) o presenza di 15d-PGJ2 (PG, 10 μ m) e SP (10 $^{-10}$ M– 10 $^{-6}$ M). Media \pm s.e.m.; n = 4. ***P<0.0001, **P<0.001 *P <0.05 vs controllo .

Anche nel fumatore, SP induce, in maniera dose-dipendente e con effetto massimale alla concentrazione 10 $^{-6}$ M, l'espressione di PPAR- γ , sia in M che MDM (fig. 5).

A) Non smokers



B) Smokers

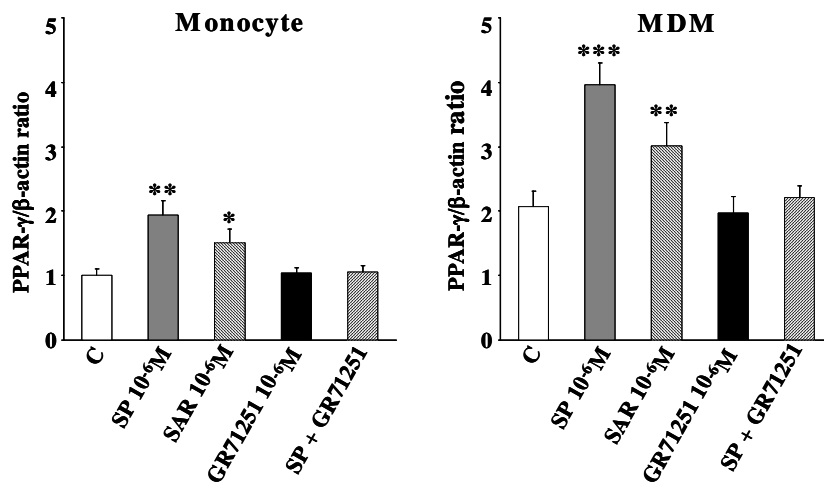


Fig. 6) Effetti di agonisti ed antagonisti selettivi per NK-1R sull'espressione di PPAR- γ in monociti e MDM di non fumatori (A) e fumatori (B) stimolati per 6 h con SP 10 $^{-6}$ M, [Sar9Met(O2)11]SP (SAR, 10 $^{-6}$ M), GR71251 (10 $^{-6}$ M) e nell'associazione SP + GR71251. I risultati sono espressi come rapporto PPAR- γ / β -actina. Media \pm s.e.m.; n = 4-5. ***P<0.0001, **P<0.001 *P <0.05 vs controllo.

Come evidenziato in figura 6, gli effetti dell'agonista selettivo NK-1R, [Sar⁹Met(O₂)¹¹]SP, sebbene di intensità inferiore, sono simili a quelli prodotti da SP, e l'effetto di SP è completamente revertito dall'antagonista selettivo GR71251 sia nei monociti che negli MDM di fumatori e non fumatori. Precedenti osservazioni (Bardelli et al., 2005) avevano documentato la maggiore espressione (circa 3 volte) di recettori NK-1 nei macrofagi alveolari di fumatori rispetto ai non fumatori. Adesso confermiamo questa osservazione anche nei monociti e negli MDM di individui fumatori e non fumatori (fig. 7): infatti, misurando i rapporti di espressione NK-1R/Na⁺-K⁺ ATPasi, possiamo evidenziare che monociti e MDM isolati da fumatori presentano livelli di recettore NK-1R circa due volte più elevati rispetto ai non fumatori (fig. 7A e 7B).

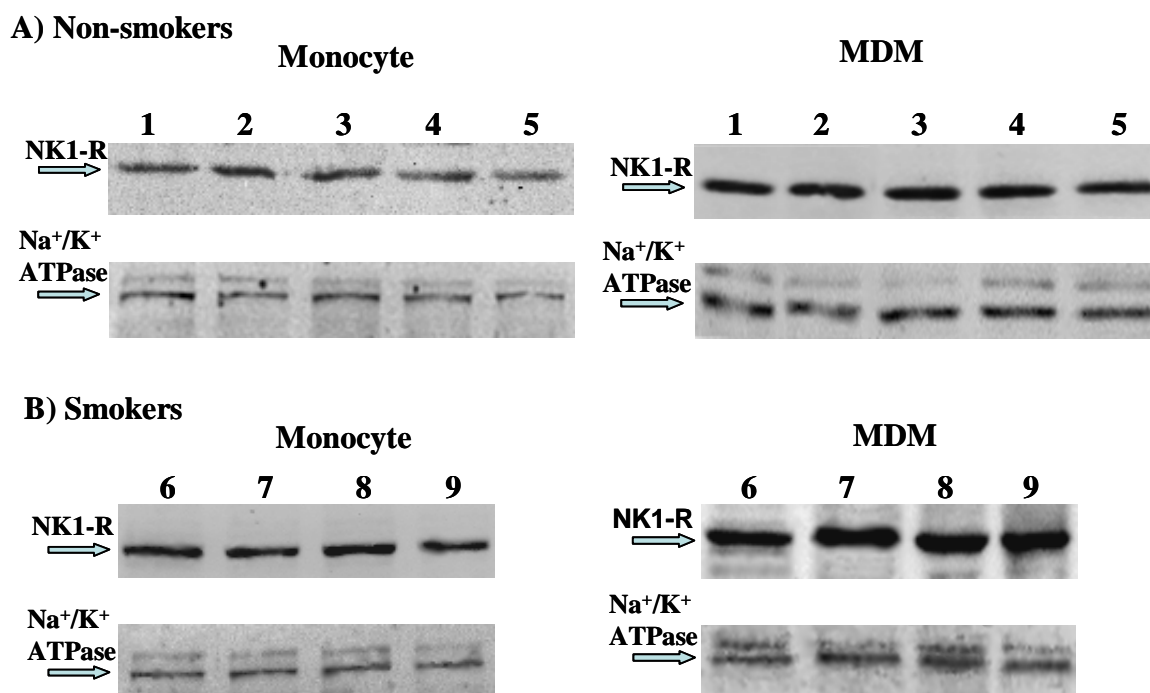


Fig. 7) Western blotting dell'espressione del recettore NK-1 e della Na⁺/K⁺ ATPasi in monociti e MDM di non fumatori(A) e fumatori (B) sani. Linee 1-5 = non fumatori sani diversi; linee 6-9 = fumatori sani diversi.

Questi risultati indicano come, nel volontario sano, il fumo di tabacco influisca potentemente sia sull'espressione di PPAR- γ che sul sistema SP/NK-1R. L'aumentata espressione di PPAR- γ nel fumatore sano potrebbe essere vista come un meccanismo difensivo per contrastare la tossicità del fumo di tabacco. Al tempo stesso, il fumo di tabacco aumenta significativamente anche l'espressione del recettore NK-1R, il cui ruolo infiammatorio è abbondantemente dimostrato. La SP, noto fattore pro-infiammatorio, induce l'espressione di PPAR- γ nei monocito/macrofagi di volontario sano, senza importanti variazioni tra fumatori e non fumatori.

Reinke e Fabry (2006) hanno recentemente proposto che la SP possa partecipare ad un "feedback" positivo in cui aumenterebbe, attraverso la produzione di citochine (in particolar modo TNF- α), la secrezione di se stessa e l'espressione di NK-1R. La contemporanea stimolazione dell'espressione di un "fattore" potenzialmente anti-infiammatorio, quale è PPAR γ , potrebbe contribuire a limitare i "danni" conseguenti ad una eccessiva attivazione del "sistema" SP/NK-1R.

BIBLIOGRAFIA:

- Amoruso A. et al.*, 2007; *Life Sci* (in stampa).
- Baker KG. et al.*, 1991; *Neuroscience* 42: 757-775.
- Bardelli C. et al.*, 2005; *Br. J. Pharmacol.* 145: 385-396.
- Belvisi M.G. et al.*, 2006; *Eur. J. Pharmacol.* 533: 101-109.
- Bhatia et al.*, 1998; *PNAS* 95: 4760-4765.
- Bost and Pascual*, 1992; *Am. J. Physiol.* 262 (3 Pt 1): C537-C545.
- Bozic et al.*, 1996; *Science* 273: 1722-1725.
- Brunelleschi S. et al.*, 1990; *Br. J. Pharmacol.* 100: 417-420.
- Brunelleschi S. et al.*, 1998; *Neuropeptides* 32: 215-223.
- Calvo et al.*, 1992; *J. Immunol.* 148(11): 3498-3504.
- Castagliuolo et al.*, 1997; *PNAS* 94: 4788-4793.
- Chawla A. et al.*, 1994; *Endocrinology* 135: 798-800.
- Chinetti G. et al.*, 1998; *J. Biol. Chem.* 273: 25573-25580.
- Chinetti G. et al.*, 2000; *Circulation* 101: 2411-2417.
- Connor T.J. et al.*, 1998; *Life Sci.* 62(7): 583-606.
- Covas et al.*, 1994; *Clin. Exp. Immunol.* 96(3): 384-388.
- Daynes R.A., Jones D.C.*, 2002; *Nat. Rev. Immunol.* 2: 748-759.
- Fiebich et al.*, 2000; *J. Immunol.* 165: 5606-5611.
- Froger N. et al.*, 2001; *J. Neurosci* 21: 8188-8197.
- Frommberger, U.H. et al.*, 1997; *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 247: 228-233
- Ghosh et al.*, 2002; *Cell* 109, Suppl., S81-S96.
- Gunella G. et al.*, 2006; *Br. J. Pharmacol.* 148(4), 478-89
- Haddjeri N, Blier P.*, 2000; *Neuroreport* 11: 1323-1327.
- Hestad, K.A. et al.*, 2003; *J. ECT* 19: 183-188
- Ho et al.*, 1996, *J. Neuroimmunol.* 71: 73-80.
- Keeble J. et al.*, 2005; *Br J Pharmacol* 144: 1059-1066.
- Keeble J.E. e Brain S.D.*, 2004; *Neurosci Lett* 361: 176-179.
- Kramer M.S. et al.*, 1998; *Science* 281: 1640-1645
- Lanquillon, S. et al.*, 2000; *Neuropsychopharmacology* 22: 370-379
- Laurenzi M. et al.*, 1990; *Scand. J. Immunol.* 31: 529-533.
- Lavagno et al.*, 2001, *Neuropeptides* 35: 92-99.
- Levine, J. et al.*, 1999; *Neuropsychobiology* 40: 171-176
- Licinio J. and M-L Wong*, 1999; *Molecular Psychiatry* 4: 317-327.
- Lieb et al.*, 1997; *J. Immunol.* 159: 4952-4958.
- Lotz M. et al.*, 1988; *Science* 241: 1211-1221;
- Maggi C.A.*, 1997); *Reg. Peptides* 70: 75-90.
- Mantyh C.R. et al.*, 1995; *Gastroenterology* 109: 850-860.
- McGillis J. P et al.* 1990; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 594: 85-94.
- Neveu P.J., Castanon N.*, 1999; Is there evidence for an effect of antidepressant drugs on immune function? In: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R (eds) *Cytokines, stress, and depression*. Plenum, New York, pp 267-281
- O'Connor TM et al.*, 2004; *J. Cell Physiol.* 201: 167-180.
- Payan, D. G.* 1989; *P. Annu. Rev. Med.* 40: 341-352.
- Peck R*, 1987; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 496: 264-270;
- Pernow, B.* 1983; *Pharmacol. Rev.* 5: 85-141.
- Pioro*, 1990; *The Human Nervous System*. San Diego, New York, Academic Press, pp 1051-1094.
- Pothoulakis et al.*, 1994; *PNAS* 91: 947-951.
- Reed K.L. et al.*, 2005; *Dig. Dis. Sci.* 50: 2366-2378.
- Reinke E., Fabry Z.*, 2006; *Immunol. Lett.* 104: 102-109

Ricote M. et al., 1998; Nature 391: 79-82.
Ruf M. et al., 1985(a); Clin. Immunol. Immunopathol. 37:387-396.
Ruff M. et al., 1985(b); Peptides 6:107-111.
Santarelli L. et al., 2001; Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 98:1912-1917.
Scher J.U., Pillinger M.H., 2005; Clin. Immunol. 114: 100-109.
Sergeyev V. et al., 1999; Neuroreport 10, 3967–3970.
Simeonidis et al., 2003; PNAS 100: 2957-2962
Stucchi et al., 2000; Am. J. Physiol. 279, G1298-G1306.
Thanos et al., 1995; Cell 80, 529-532.
Tontoz P. et al., 1994; Cell 79:1147-1156.
Tontoz P. et al., 1998; Cell 93: 241-252.
Tuglu, C. et al., 2003; Psychopharmacology (Berl.) 170: 429–433

Seminari e Corsi 2006 / 2007

- 11 settembre 2006, Prof. Dieter Broemme (University of British Columbia): The role of cathepsin K in arthritis and atherosclerosis.
- 29 settembre 2006, Prof. Ulrich Pfeffer (Istituto Nazionale per la ricerca sul cancro -IST-Genova): La rete di regolazione delle attività anti-angiogeniche degli interferoni.
- 19 ottobre 2006, Prof. Di Nardo Paolo (Laboratorio di cardiologia molecolare e cellulare; Dip. Medicina interna; Facoltà di Medicina; Università Tor Vergata - Roma): Stem cells in cardiac pathophysiology and treatment.
- 29 marzo 2007, Prof. Enrico Mini (Università di Firenze): Marcatori farmacogenomici nel carcinoma colonrettale: quali prospettive per una terapia personalizzata?
- **12 aprile 2007, Prof. Milanesio Marco (DISTA - Alessandria): Relazioni tra struttura e funzione delle proteine mediante analisi del Protein Data Base. Lezione di bioinformatica.**
- 25 maggio 2007, Prof. Stefan Carlsson (Università di Lund-Svezia): The regulation of hematopoietic stem cells by smad signalling.
- 28 maggio 2007, Prof. Steve Ellis (Università di Louisville-Kentucky): Translating basic science into therapeutic strategies for shwachman diamond syndrome.
- 21 giugno 2007, Dr Flavio Mignone (Università di Milano): Bioinformatics tools for the analysis of UTRs and for the prediction of alternative spliced transcripts. Lezione di bioinformatica.

Seminari e Corsi 2005 / 2006

- 12 settembre 2005, Dr. Ornella Parolini (Responsabile Centro ricerche E. Menni (CREM), Fondazione Istituto Ospedaliero Poliambulanza, Brescia): Caratteristiche e potenzialità delle cellule isolate dalle membrane fetali umane: amnion e corion.
- 13 settembre 2005, Dr. Steven R. Ellis (Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Louisville, Louisville): Functions of ribosomal protein S19: implications for Diamond Blackfan Anemia.
- 20 settembre 2005, Prof. Luca Parente (Ordinario di Farmacologia, Dip. Scienze Farmaceutiche, Università di Salerno): Regolazione dell'apoptosi da parte di glucocorticoidi ad annessina-1.
- 19 gennaio 2006, Prof.ssa Maria Grano (Dipartimento di Anatomia e Istologia, Facoltà di Medicina, Università di Bari): Mechanisms of osteolytic lesions in multiple myeloma: uncoupling between bone resorption and formation.
- 13 febbraio 2006, Prof. Ferdinando Nicoletti (Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università "La Sapienza", Roma): New Perspectives in Metabotropic Glutamate receptors Neurobiology.
- 15 febbraio 2006, Prof. Daniele Sblattero (Dipartimento di Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale, Novara): Anticorpi ricombinanti: un potente tool biotecnologico.
- 20 febbraio 2006, Prof.ssa Daniela Furlan (Facoltà di Medicina, Università dell'Insubria): Tecniche di biologia e genetica molecolare nella diagnostica del carcinoma del colon.
- 13 marzo 2006, Dott.ssa Antonia Follenzi (Dipartimento di Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale, Novara): Il Trapianto di cellule endoteliali (LSCE) nel fegato di topo ha implicazioni per la terapia cellulare e genica dell'emofilia.
- 20 marzo 2006, Prof. Mikael Knip (Hospital for children and adolescents, University of Helsinki, Finland): The Natural course of preclinical Type I Diabetes.

- 23 marzo 2006, Dott.ssa Susanna Ceffa (Dipartimento di Oncologia,, Università' di Pisa; Comunità di Sant'Egidio – DREAM Program): La prevenzione della trasmissione verticale di HIV in Africa Sub Sahariana. L'esperienza del programma DREAM.
- 6 aprile 2006, Dr Francesco Forconi (Divisione di Ematologia, Università' degli Studi di Siena): Aspetti immunogenetici e terapeutici della "hairy cell leukemia".
- 20 aprile 2006, Dott.ssa Daniela Cilloni (Divisione di Ematologia, Università' di Torino-Polo S. Luigi, Orbassano): Terapie molecolari nelle malattie mieloproliferative.
- 4 maggio 2006, Prof. Mutti Luciano (Ospedale SS Pietro e Paolo, Borgosesia): Il Mesotelioma: un modello di terapia traslazionale.
- 30 maggio 2006, Prof.ssa Marialuisa Lavitrano (Università' Milano Bicocca): Sperm Mediated Gene Transfer. Storia e Applicazioni.
- 27 giugno 2006, Prof.ssa Lia Rimondini (Università' del Piemonte Orientale, Novara): Osteointegrazione e superfici implantari.
- 5 luglio 2006, Dott.ssa Renata Grifantini (Novartis Vaccines, Siena): DNA and protein arrays in infection diseases: from basic research to vaccine design.

Seminari e Corsi 2004 / 2005

- 27 settembre 2004, Prof. Antonio De Flora (dip. di Med. Sper. Università di Genova): Traffico intra- ed extra-cellulare di nucleotidi-segnale attivi nella regolazione del calcio cellulare
- **5 novembre 2004, Corso organizzato dalla SISF (Società Italiana di Scienze Farmaceutiche) presso l'Università degli Studi di Milano:** la sperimentazione clinica dei farmaci in italia: aspetti applicativi.
- 2 dicembre 2004, Dr. Riccardo Bertini (Centro Ricerche Dompé, L'Aquila): repertaxin, un nuovo inibitore di il-8: risultati preclinici e identificazione del meccanismo d'azione.
- 11 Marzo 2005, Prof.ssa Margherita Ruoppolo (Dip.di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"): proteomica dell'epitelio intestinale
- 21 Marzo 2005, Dott.ssa Rosanna Asselta (Dip. Biologia e Genetica per le Scienze Mediche, Università degli Studi di Milano): sclerosi multipla: ricerca di geni di suscettibilità nella popolazione finlandese.
- 23 Marzo 2005, Dott.ssa Stefania Nicola (Dip. Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro"): le cellule dendritiche, un giocatore chiave nella risposta immunitaria: quali e quanti tipi?
- 6 Aprile 2005, Prof. Gerardo Lopez-Rodas (Dipartimento de Bioquímica y Biología Molecular, Universitat de Valencia): towards regulation of gene expression by chromatin modification: some biomedical model.
- **Ottobre 2004-aprile 2005: corso d'inglese tenuto dal prof. Colin Irving-Bell**
- 30 Maggio 2005, Prof. Giampiero Pescarmona (Dip. Genetic, Biologia e Biochimica, Università di Torino): il dolore articolare: un problema clinico o biochimico?
- 1 Giugno 2005, Prof. Antonio Amoroso (Dipartimento di Genetica, Biologia e Biochimica, Università di Torino): geni e trapianti.
- 17 Giugno 2005, Prof. Guido Poli (DIBIT, Istituto San Raffaele, Milano): la tossina della pertosse ed il suo b-oligomero: nuovi farmaci immunostimolanti e anti-HIV
- 15 luglio 2005, Prof. Stefano Gustincich (SISSA di Trieste): molecular mechanisms of parkinson's disease
- **Giugno 2005-luglio 2005: CORSO DI STATISTICA tenuto dal prof. Magnani e coadiuvato dalla dr.ssa Migliore e dal dr. Vidali.**

Seminari e Corsi 2003 / 2004

- 03 febbraio 2004, Dr.ssa Rita Clementi (Università di Pavia): Alterazioni del gene della perforina nelle patologie linfoproliferative
- 10 marzo 2004, Prof. Guido Valesini (Cattedra di Reumatologia, Università la Sapienza di Roma): TNF, anti-TNF ed autoimmunità
- 31 marzo 2004, Dott.ssa Antonia Follenzi (Albert Einstein College of Medicine, Liver Research Center 1300 Morris Park Avenue, Bronx, NY 10461 – USA): Espressione epato-specifica del fattore IX antiemofilico mediante l'uso di vettori lentivirali
- 23 aprile 2004, Network per la valorizzazione della ricerca universitaria (Università del Piemonte Orientale, DISCAFF, Novara): Seminario di cultura brevettale
- 27 aprile 2004, Dott.ssa S. Ceffa (Comunità di Sant'Egidio, Novara): Progetto DREAM (Drug Resource Enhancement Against AIDS in Mozambico)
- 28 aprile 2004, Dott. Marco Brambilla (Università del Piemonte Orientale, Novara): Norme operative di protezione e sicurezza per i laboratori di ricerca
- 05 maggio 2004, Dr.ssa Bice Fubini (Università di Torino) – DISCAFF: Come comprendere i meccanismi di patogenicità delle fibre di amianto? Necessità di un approccio multidisciplinare.
- 10 maggio 2004, Dr. Federico Dajas (Università di Montevideo, Uruguay) – DISCAFF : Neuroprotective medicinal plants from South America
- 11 maggio 2004, Prof. G. Cossu, Prof. P. Vezzoni, Prof. P. Cattorini, Dott. C. Galli, Dott.ssa M. Fiumanò, Dott. A. Santosuosso: Cellule staminali e clonazione (seminario del corso di Bioetica – Milano)
- 13 maggio 2004, Dott. A. Santosuosso, dott. Paolo Radice, dott.ssa Adele Savastano Scienze della vita e casi giudiziari: Un laboratorio Il caso Sergeant: test genetici predittivi, riservatezza e lavoro (Tribunale di Milano)
- 20 maggio 2004, Dott. Alberto Martini (Istituto Scientifico Gaslini e Università di Genova): Le artriti croniche del bambino
- 28 maggio 2004, Dott. Angiolo Benedetti (Dip. di Fisiopatologia e Medicina Sperimentale dell'Università di Siena): Il Reticolo Endoplasmatico: un labirinto metabolico
- 11 giugno 2004, Dott. Antonio Puccetti (Università di Genova): Virus e malattie autoimmuni
- 14 giugno 2004, Prof. David Murphy (Università di Bristol): Biomedical discovery using microarrays: principles, prospects and problems
- 14 giugno 2004, Prof. Christopher Day (Università di Newcastle): Pitfalls of genetic studies in liver disease
- 29 giugno 2004, Prof. Emilio Hirsch (Dip. di Genetica, Biologia e Biochimica, Torino): PI 3-kinase controls cardiac contractility and hypertrophy through kinase- dependent and independent functions
- 30 giugno 2004, Prof. Manlio Ferrarini (IST e Università di Genova): Meccanismi patogenetici della Leucemia Linfatica Cronica
- 05 luglio 2004, Prof. A. Bartolazzi (Università La Sapienza-Roma): From the bench to the bedside: Galectin-3 immunodetection for improving the preoperative diagnosis of the follicular thyroid lesions
- 07 luglio 2004, Prof. Martin Ronis (Arkansas Children's Nutrition Center, Little Rock, USA.): Ethanol metabolism and Toxicity in Pregnancy.

Pubblicazioni

LAVAGNO L., GUNELLA G., BARDELLI C., SPINA S., FRESU L.G., VIANO I., BRUNELLESCHI S.

Anti-inflammatory drugs and tumor necrosis factor- α production from monocytes: role of transcription factor NF- κ B and implication for rheumatoid arthritis therapy; Eur. J. Pharmacol. 2004; 501, 199-208.

BARDELLI C., GUNELLA G., VARSALDI F., BALBO P., DEL BOCA E., SEREN BERNARDONE I., AMOROSO A., BRUNELLESCHI S.

Expression of functional NK₁ receptors in human alveolar macrophages: superoxide anion production, cytokine release and involvement of NF- κ B pathway. Br. J. Pharmacol. 2005; 145(3): 385-396.

BARDELLI C., SALA M., CAVALLAZZI U., PRAT M.

Agonist Met antibodies define the signalling threshold required for a full mitogenic and invasive program of Kaposi's Sarcoma cells.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005; 334(4): 1172-1179.

GUNELLA G., BARDELLI C., AMORUSO A., VIANO I., BALBO P & S. BRUNELLESCHI.

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. 2006 Jun; 148(4): 478-89.

AMORUSO A., BARDELLI C., GUNELLA G., FRESU LG, FERRERO V, BRUNELLESCHI S.

Quantification of PPAR- γ protein in monocyte/macrophages from healthy smokers and non-smokers: A possibile direct effect of nicotine. Life Sci. 2007; 81(11), 906-15.

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 monocyte/macrophages. Br. J. Pharm., July 2007 (submitted).

BRUNELLESCHI S., BARDELLI C., AMORUSO A., GUNELLA G, IERI F, ROMANI A, MALORNI W, FRANCONI F.

Minor polar compounds extra-virgin olive oil extract (MCP-OOE) inhibits NF- κ B translocation in human monocyte/macrophages. Pharm. Res., Sept. 2007 (submitted)

MIGLIO G., MINASSI A., AMORUSO A., BARDELLI C., BRUNELLESCHI S. AND

LOMBARDI G.; The isosteric polyphenolic compounds clovamide and rosmarinic acid exert protective effects, reduce oxidative stress and modulate gene expression in neuronal cells.

J. Neurochem., Sept. 2007 (submitted).

Partecipazioni ai congressi

Presentazioni personali:

BARDELLI C., GUNELLA G, AMORUSO A, BALBO P, VIANO I. & S. BRUNELLESCHI. NK1 receptors induce superoxide anion production, cytokine release and NF- κ B activation in alveolar macrophages from healthy smokers and non-smokers. 32° Congresso SIF, Napoli, 1-4 June 2005, (abstract p. 147) (**presentazione orale**)

BARDELLI C, AMORUSO A, GUNELLA G, FRESU LG., & S. BRUNELLESCHI. Effects of nicotine on human monocyte/macrophages in smokers and non-smokers; XII Convegno Monotematico: Nicotina, neurobiologia, neuropsicofarmacologia, 5 giugno 2006, Genova. (Abstract p. 20) (**presentazione poster**)

BARDELLI C, AMORUSO A, TOTO B, FERRERO V, RIBICHINI F, VASSANELLI C, BRUNELLESCHI S. CORONARY ARTERY DISEASE (CAD): Gender differences in PPAR-gamma expression; 2nd **World Congress** on Gender-specific Medicine and Ageing – the Endocrine Impact, 8-11 marzo 2007, Roma. (abstract p. A-64) (**presentazione poster**)

BARDELLI C, GUNELLA G, AMORUSO A., BRUNELLESCHI S., ROMANI A., IERI F., COINU R., FRANCONI F. A tuscan olive oil extract inhibits NF- κ B activation in monocyte/macrophages from healthy donors; 33° Congresso Nazionale della SIF, 6-9 giugno 2007, Cagliari. (abstract su CD) (**presentazione poster**)

Altre presentazioni:

BARDELLI C, GUNELLA G, BALBO P, AMORUSO A, BRUNELLESCHI S. Functional NK₁ receptors are present on human alveolar macrophages (AM): comparison between healthy smokers and non-smokers. Breckenridge (Colorado) 2-4 febbraio 2005: First Annual Winter Tachykinin Meeting 2005 (**presentazione poster**).

GUNELLA G, BARDELLI C, AMORUSO A, FRESU LG & S. BRUNELLESCHI. Effects of nicotine on human monocyte/macrophages: cytokine release, superoxide anion production and NF- κ B activation. 32° Congresso SIF, Napoli, 1-4 June 2005, (abstract p.187) (**presentazione poster**)

AMORUSO A, GUNELLA G, RONDANO E, RIBICHINI F, BARDELLI C, VASSANELLI C & S. BRUNELLESCHI. PPAR- γ expression in monocyte/macrophages of healthy smokers, healthy non-smokers and patients with cardiovascular diseases. 32° Congresso SIF, Napoli, 1-4 June 2005, (abstract p.97) (**presentazione orale**)

AMORUSO A, TOTO B, BARDELLI C, FRESU LG, FERRERO V, RIBICHINI F, BRUNELLESCHI S. Coronary Artery Disease: a possible role for PPAR- γ receptors. XX Congresso Nazionale SISA, 16-19 novembre 2006, Bologna. (abstract p. 503) (**presentazione poster**)

AMORUSO A, BARDELLI C, GUNELLA G, BRUNELLESCHI S, RIBICHINI F, FERRERO V, VASSANELLI C. Gender-Differences in PPAR-gamma expression in monocyte/ macrophages from coronary artery disease (CAD) patients; 4th **International Summit** on Acute Coronary Care, 19-21 giugno 2007, Verona. (abstract su CD) **Premio miglior poster. (presentazione poster)**

GUNELLA G, BARDELLI C, AMORUSO A, FRESU LG., ZEPPEGNO P. & S. BRUNELLESCHI. Sostanza P e Depressione: espressione del recettore NK₁, attivazione di NF- κ B e rilascio di citochine in monociti di pazienti psichiatrici; 33° Congresso Nazionale della SIF, 6-9 giugno 2007, Cagliari. (abstract su CD) (**presentazione orale**)

AMORUSO A, BARDELLI C, RIBICHINI F, FERRERO V, VASSANELLI C & S. BRUNELLESCHI. Differenze di genere nell'espressione di PPAR-gamma in pazienti affetti da coronaropatie; 33° Congresso Nazionale della SIF, 6-9 giugno 2007, Cagliari. (abstract su CD) (**presentazione orale**)

