



FARMACOLOGIA GENERALE

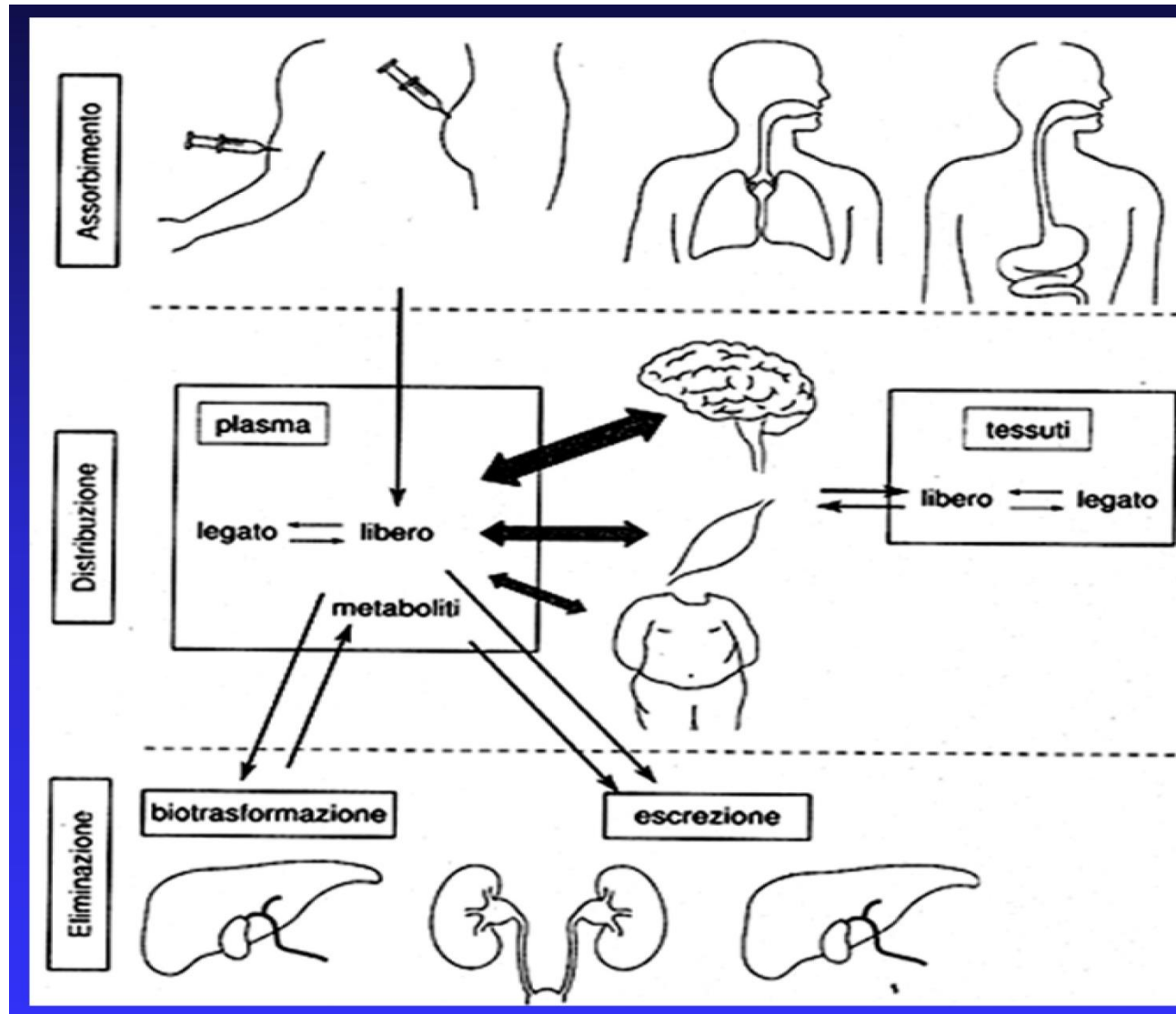
FARMACOCINETICA:

studia il percorso dei farmaci nell'organismo

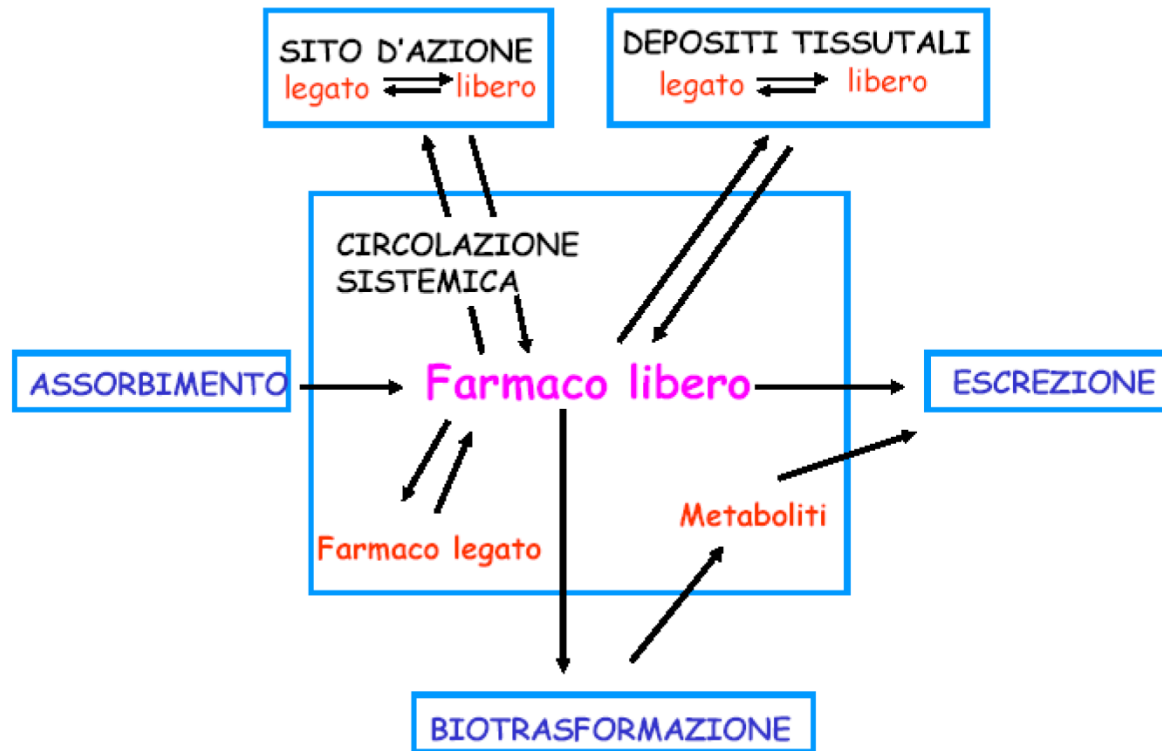
FARMACODINAMICA:

studia l'effetto dei farmaci

La Farmacocinetica è suddivisa in 4 fasi: ADME



Fasi della Farmacocinetica



VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NATURALI

ORALE
CUTANEA
POLMONARE
RETTALE
MAMMARIA
CONGIUNTIVALE

ARTIFICIALI

ENDOVENOSA
INTRAMUSCOLARE
SOTTOCUTANEA
INTRAPERITONEALE

EPIDURALE
INTRARTICOLARE
INTRAMIDOLLARE
INTRARTERIOSA

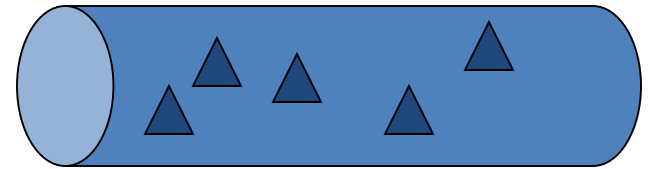
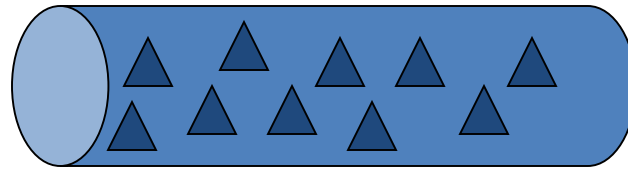
Vie parenterali: al di fuori del tratto gastroenterico

LA DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

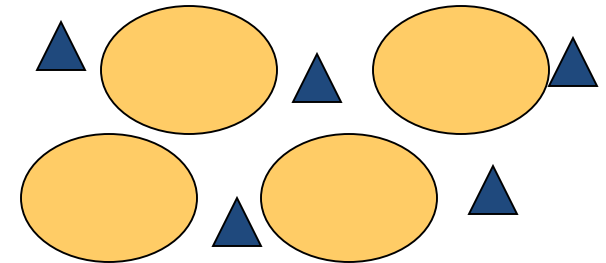
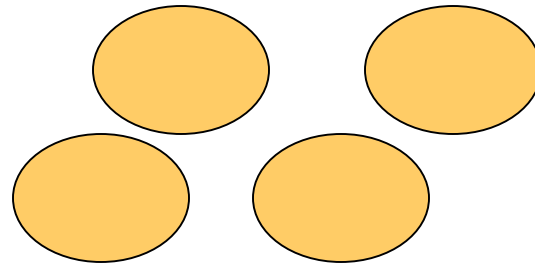
Farmaco idrosolubile

All'equilibrio

Plasma

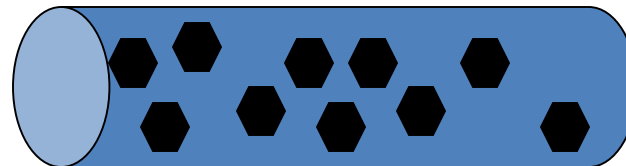


Cellule

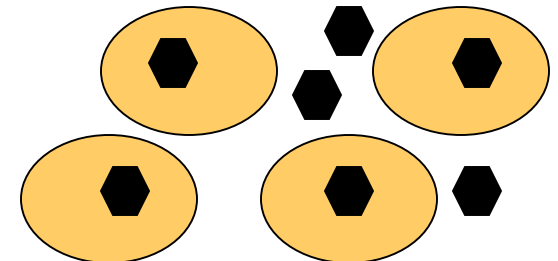
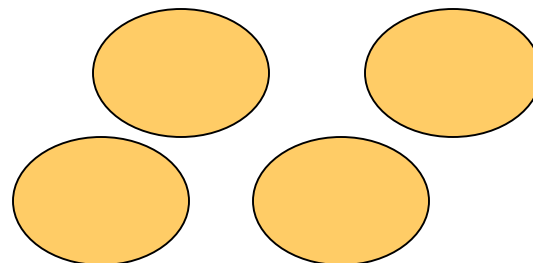


Farmaco liposolubile

Plasma



Cellule

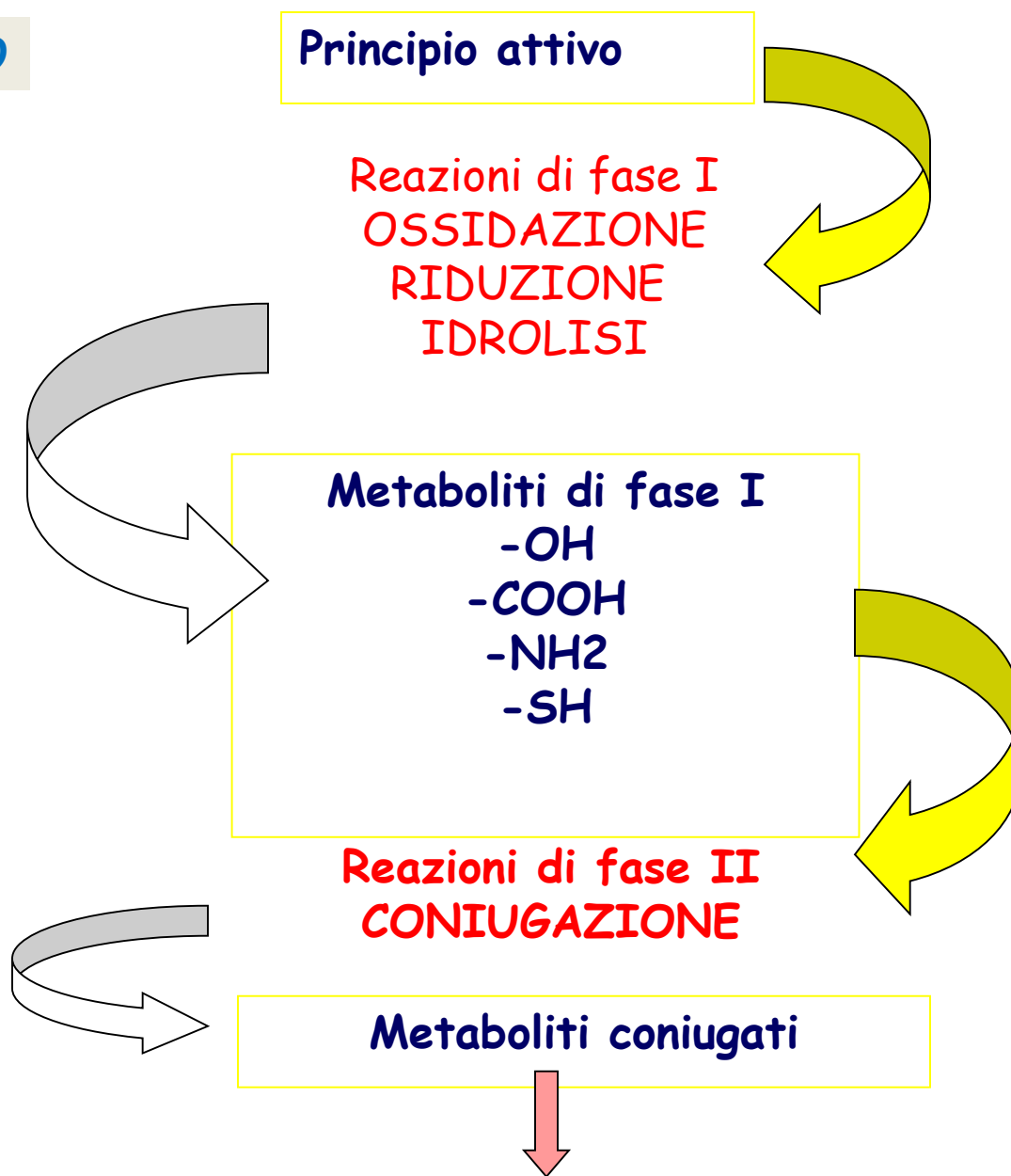


$$V_D = D/C_p \quad D=mg; C_p=mg/L$$

	< 5 litri	5-15 litri	15-40 litri	40-100 litri	> 100 litri
Eparina		Warfarin furosemide tolbutamide aspirina fenilbutazone ac. Valproico clorpropamide carbenicillina cefazolina	Amikacina ampicillina clordiazepos. digitossina fenobarbitale teofillina vancomicina atenololo indometacina tubocurarina	Captopril cimetidina paracetamolo carbamazepina cloramfenicolo diazepam lidocaina litio metotrexate fenitoina	Morfina amfoter. propran. diltiazem digossina aloperidolo imipramina cloroquina

Il Vd di un uomo del peso di 70 Kg è pari a 42 litri

METABOLISMO



VIE DI ELIMINAZIONE DEI FARMACI

PRINCIPALI

**RENALE
EPATICA**

SECONDARIE

**POLMONARE
INTESTINALE
CUTANEA
SALIVARE
LACRIMALE
MAMMARIA**



Fasi dell'azione farmacologica

Somministrazione
del farmaco

- Disgregazione del composto
- Soluzione dei principi attivi

I Fase farmaceutica

Farmaco disponibile
per l'assorbimento

Disponibilità
farmaceutica

- Assorbimento
- Distribuzione
- Escrezione

II Fase farmacocinetica

Farmaco
disponibile per
l'azione

Disponibilità biologica

Azione sui recettori
nei tessuti bersaglio



Effetto

III Fase farmacodinamica

I meccanismi con cui i farmaci interagiscono con l'organismo (**Farmacodinamica**) sono in parte gli stessi di quelli dei tossici.

Tutti i farmaci sono dotati di tossicità.

Tuttavia, mentre i farmaci agiscono in genere con un meccanismo **specifico e reversibile**, molti tossici agiscono con meccanismi poco specifici e spesso irreversibili.

I tipi di **bersagli molecolari** dell'azione dei farmaci e dei tossici sono in genere gli stessi.

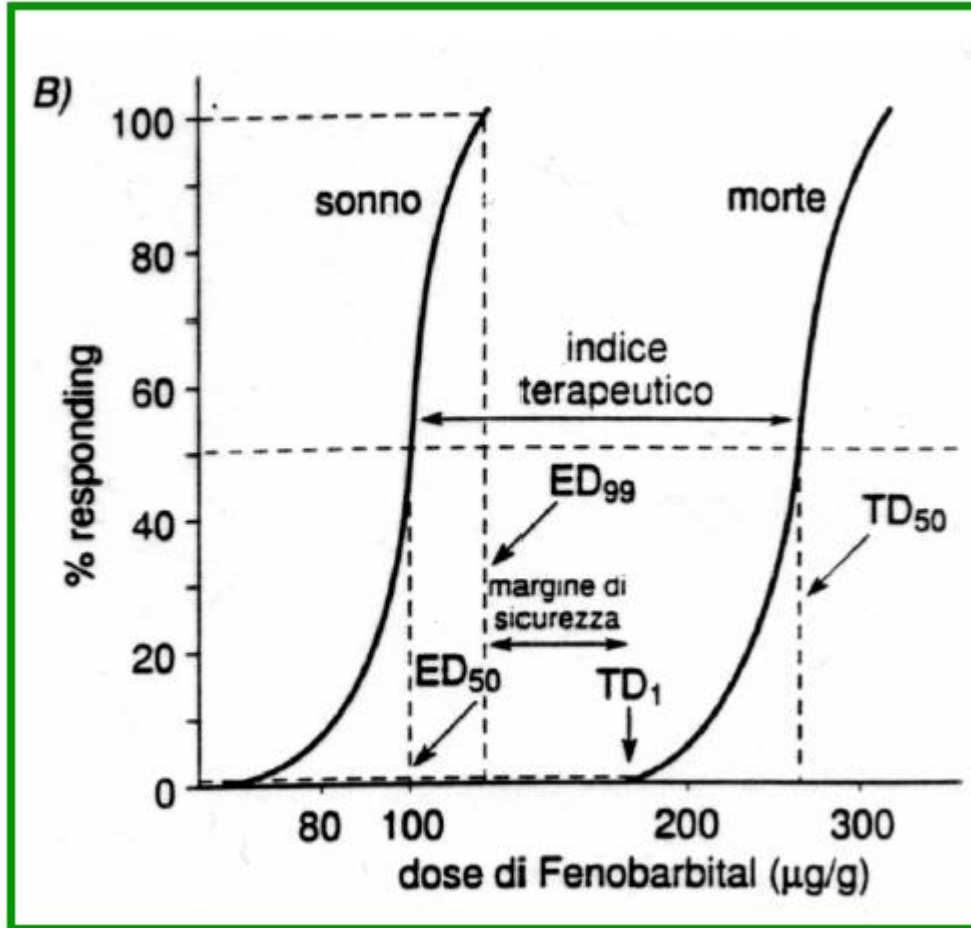


L'efficacia dei farmaci è un
piatto della bilancia.

L'altro piatto è rappresentato
dalle reazioni avverse

Non esiste il FARMACO sicuro

Indice terapeutico e Margine di sicurezza

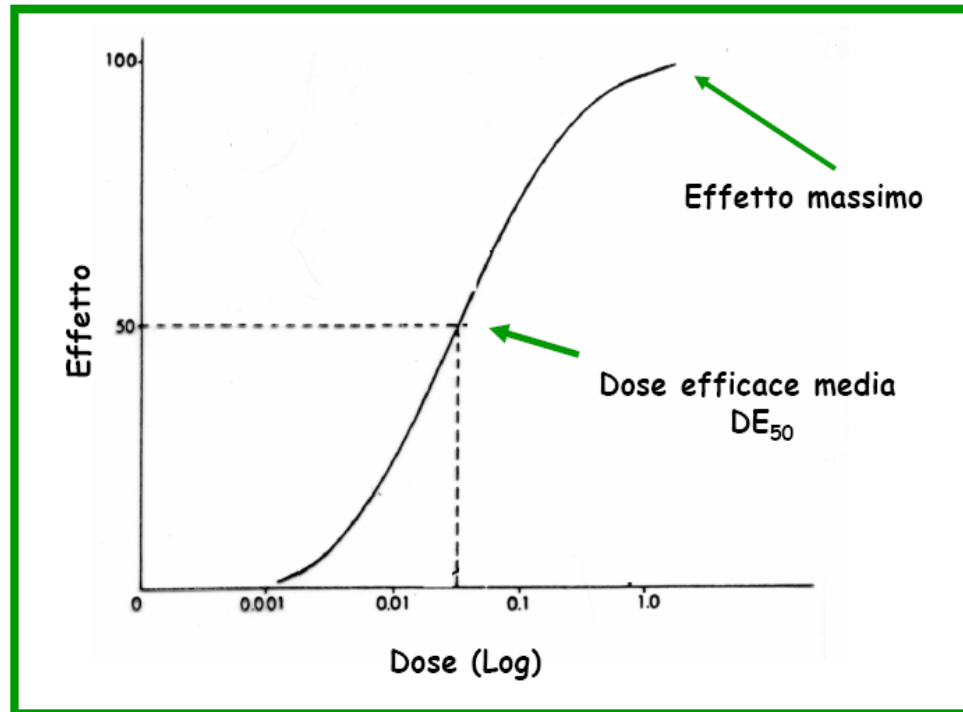


$$IT = DT_{50}/DE_{50}$$

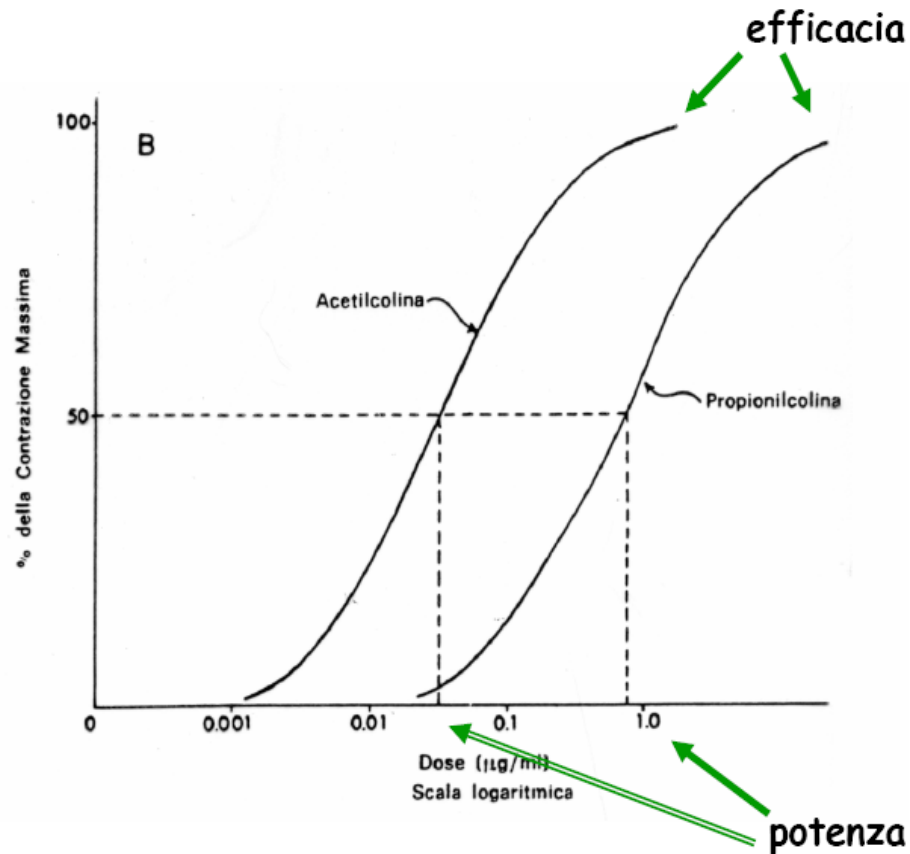
$$\text{Margine di sicurezza} = DT_1/DE_{99}$$

CURVE DOSE-RISPOSTA

L'effetto di un farmaco è proporzionale al numero di recettori occupati, quindi aumenta all'aumentare della dose.
L'effetto massimo si verifica quando tutti i recettori sono occupati.

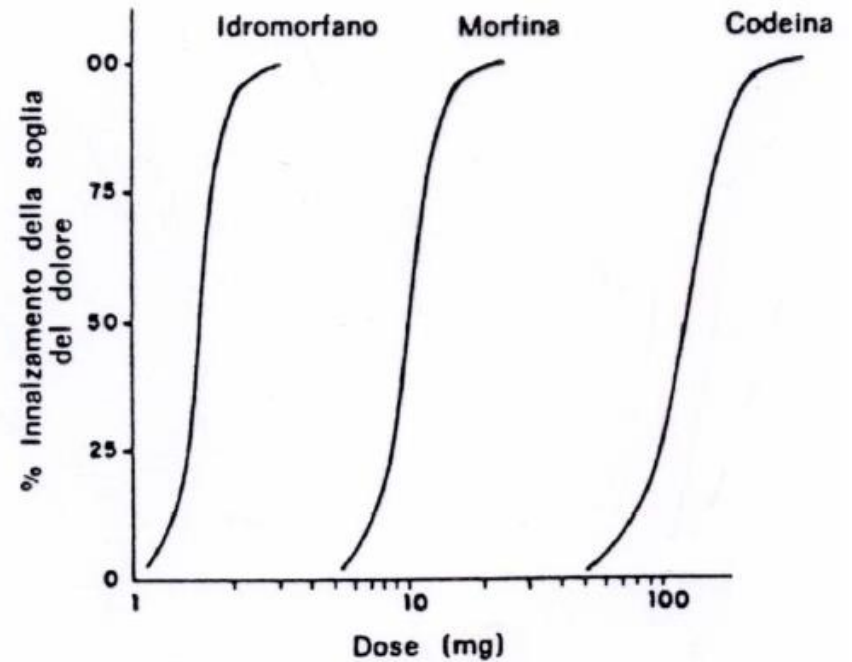
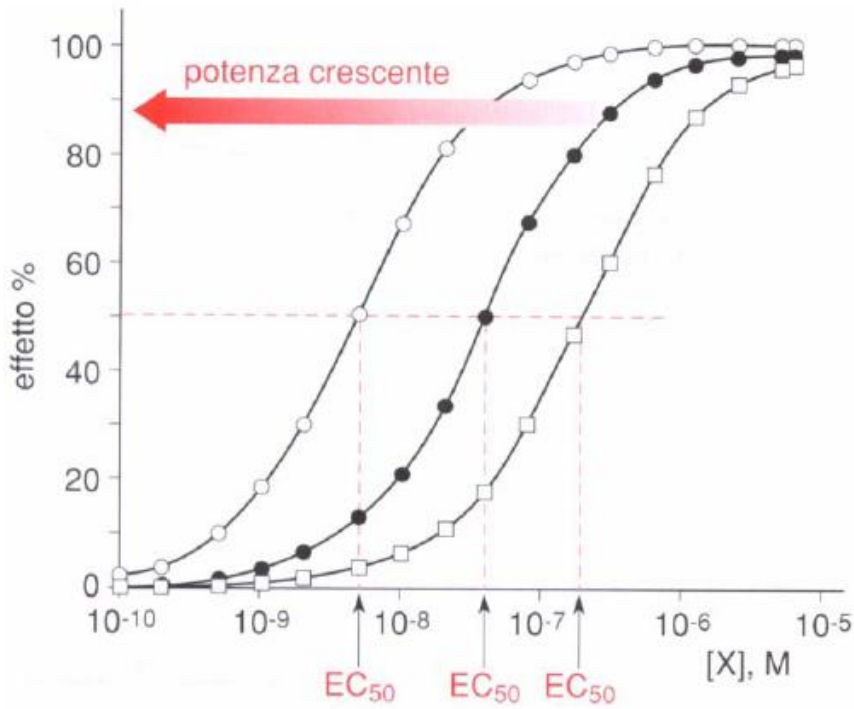


FARMACI AGONISTI

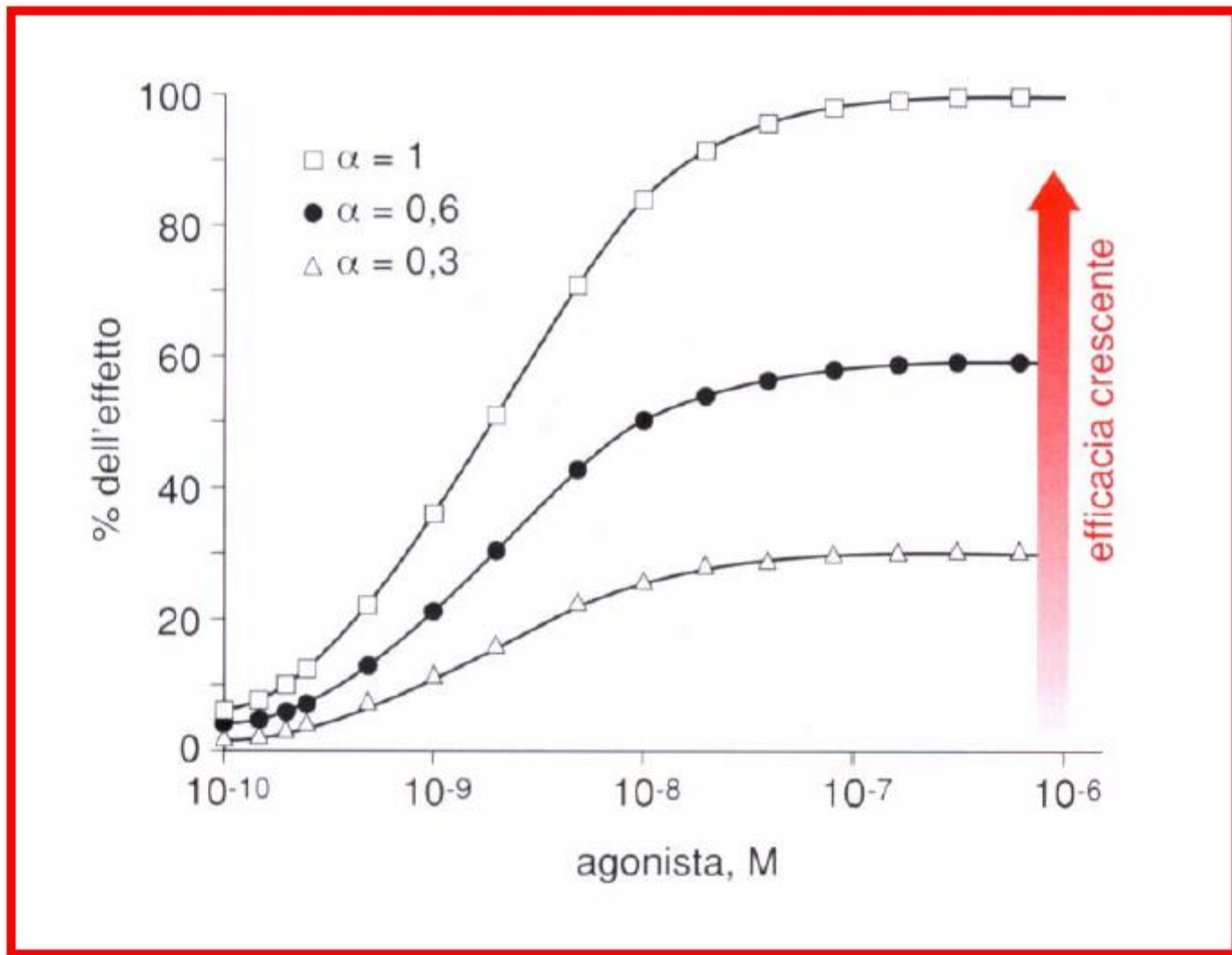


Un farmaco agonista è in grado di legare il recettore e determinare un effetto farmacologico

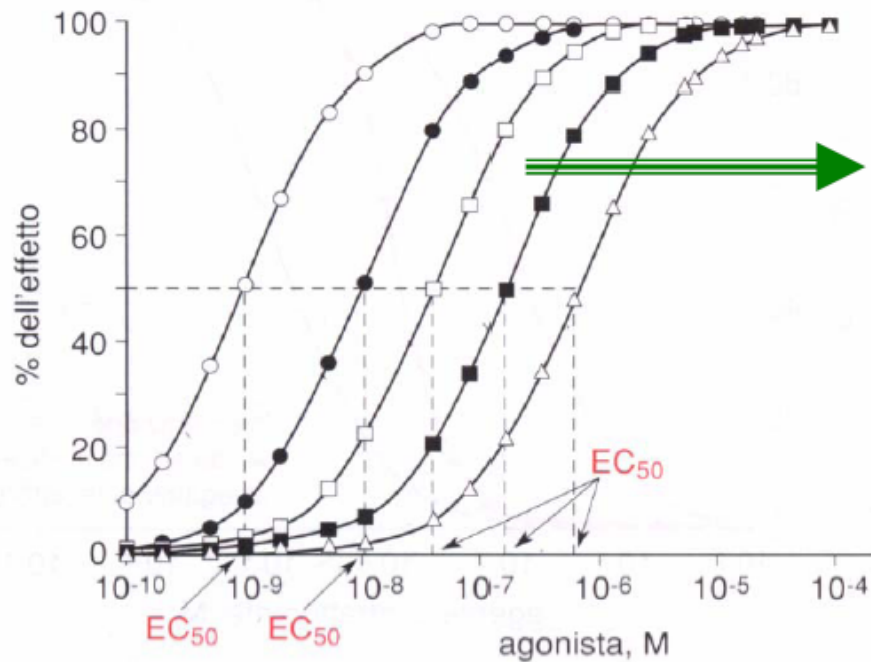
POTENZA



EFFICACIA



ANTAGONISTI COMPETITIVI

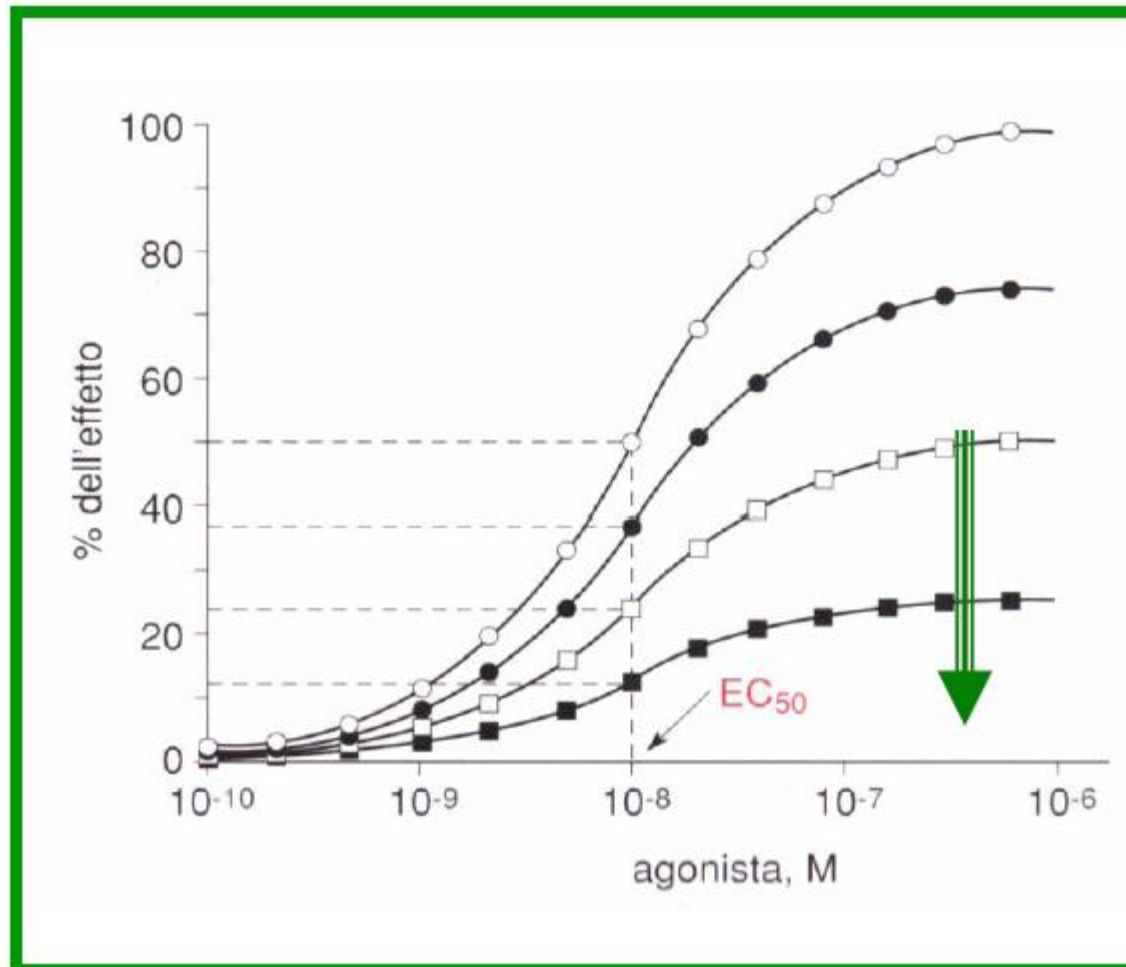


Un antagonista competitivo **sposta** la **curva dose-risposta** dell'agonista verso **destra**

Aumentando la concentrazione di agonista si può generare lo **stesso effetto massimo** ottenuto in assenza dell'antagonista

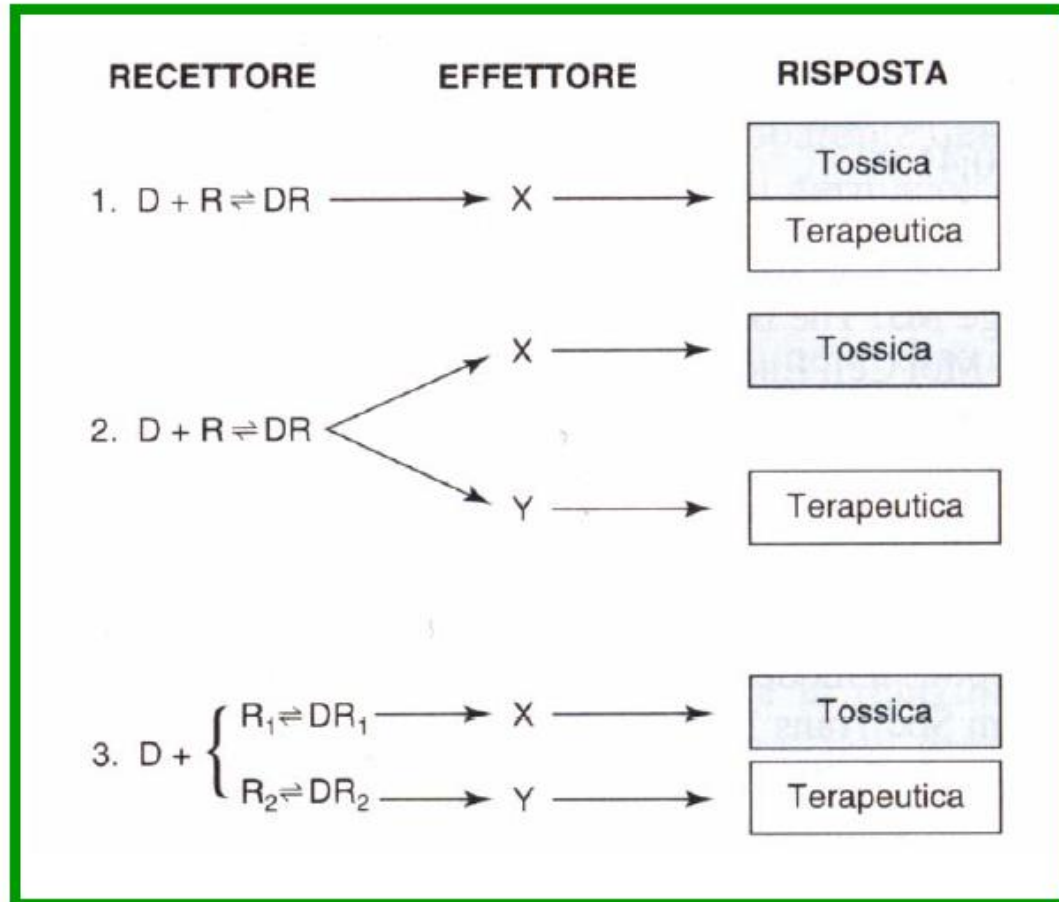
Un antagonista competitivo **riduce** la **potenza** dell'agonista

ANTAGONISTI NON COMPETITIVI



Un antagonista non competitivo **deprime l'effetto massimo** ottenibile anche con dosi elevate dell'agonista senza modificarne

L'interazione farmaco-recettore è responsabile degli effetti terapeutici e degli effetti tossici dei farmaci



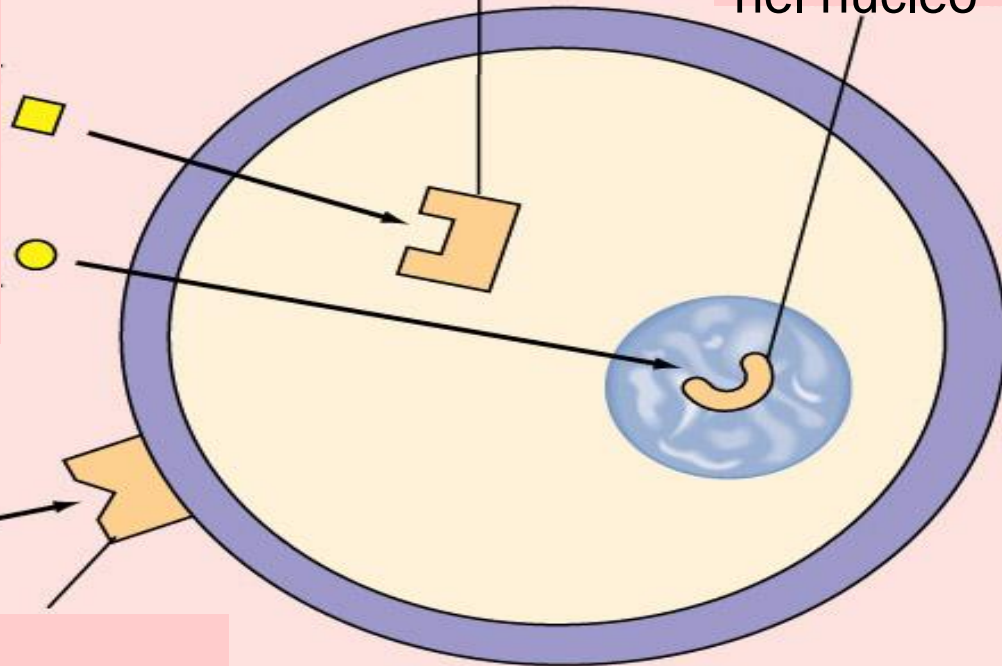
CLASSIFICAZIONE DEI RECETTORI

Recettore
nel citoplasma

Recettore
nel nucleo

Molecole segnale liposolubili attraversano la membrana cellulare e si legano a recettori nel citoplasma o nel nucleo

Molecole segnale idrosolubili non attraversano la membrana cellulare e si legano a recettori sulla superficie delle cellule





Recettori di Membrana

Sono distinti in 6 superfamiglie:

Recettori canale o ionotropi

Recettori accoppiati alle proteine G o metabotropi

Recettori ad attività tirosin chinasi intrinseca

Recettori ad attività guanilato ciclasica intrinseca

Recettori delle citochine

Recettori di adesione cellulare

Recettori Intracellulari

Sono distinti in:

Estrogenici - Progesteronici - Androgeni

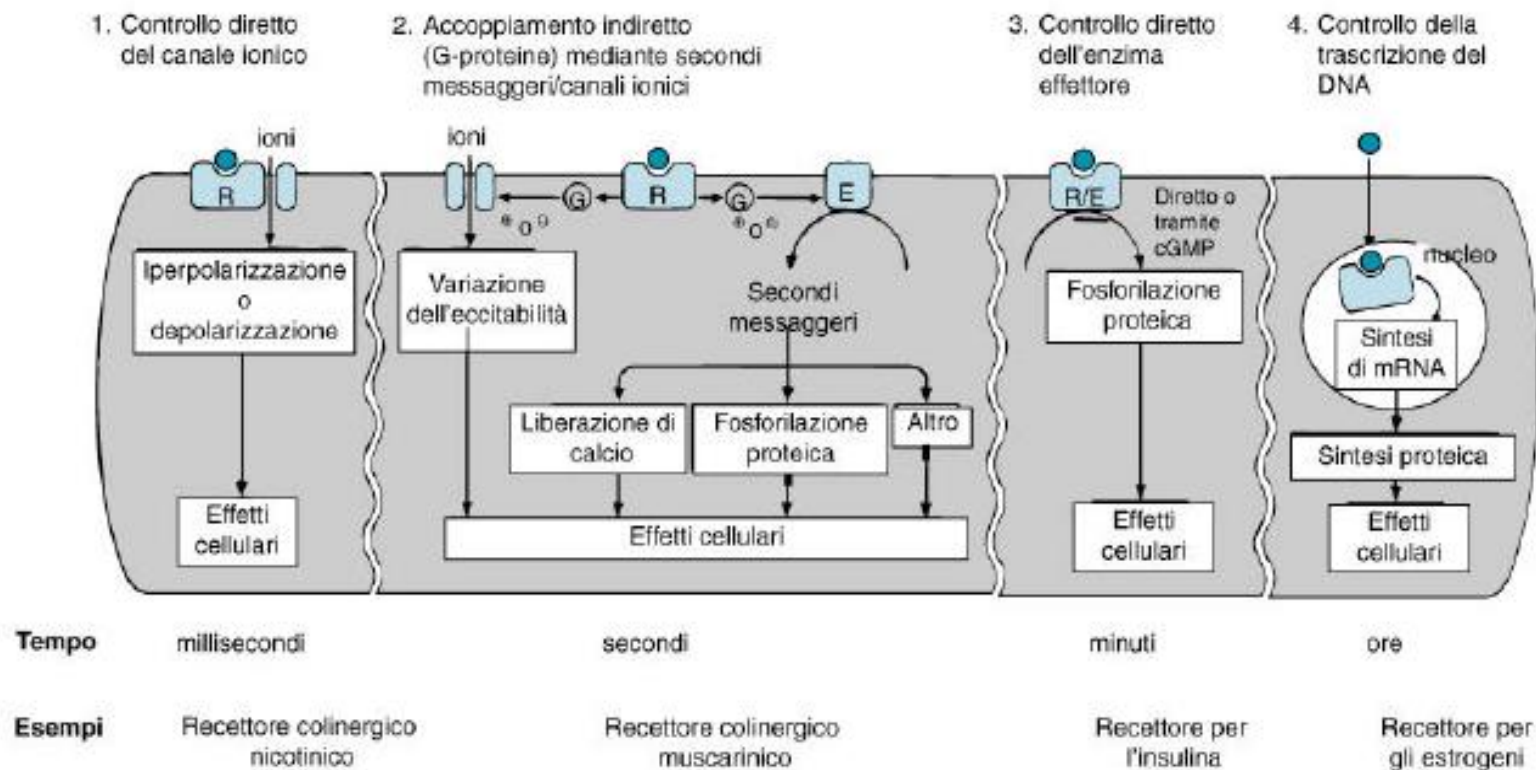
Ormoni tiroidei

Vitamine A, D

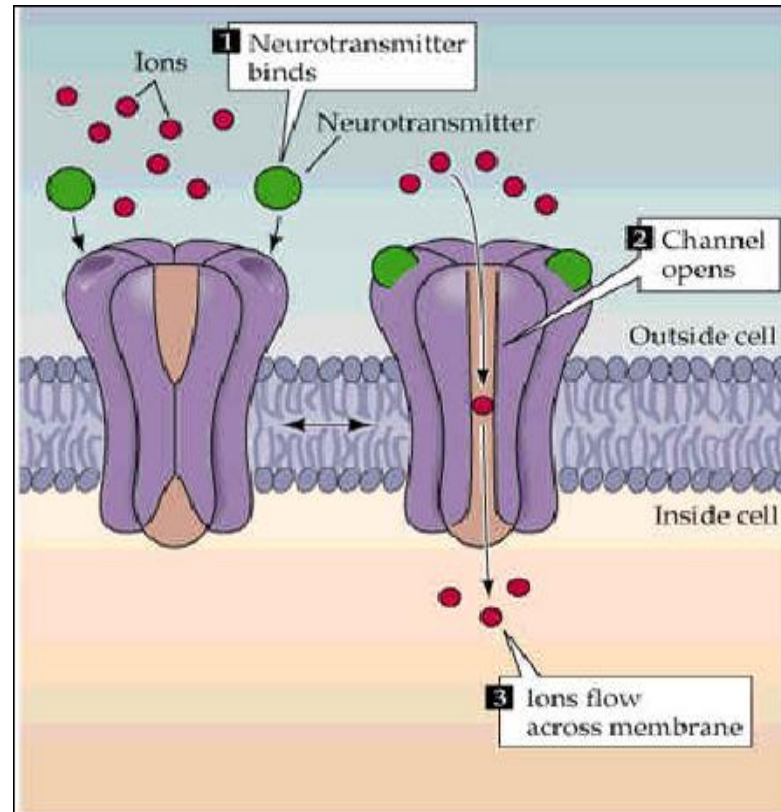
Mineralcorticoidi

Glucocorticoidi

I diversi recettori mediano funzioni cellulari per mediatori di diversa natura e con tempi differenti



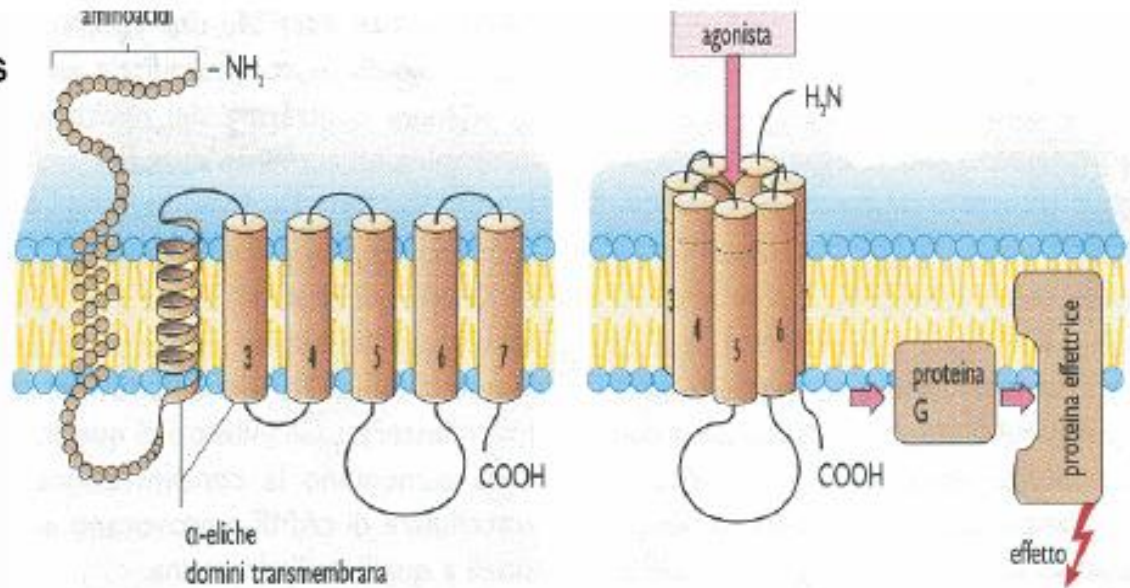
Recettori Canale



RECETTORI ACCOPPIATI ALLE PROTEINE G

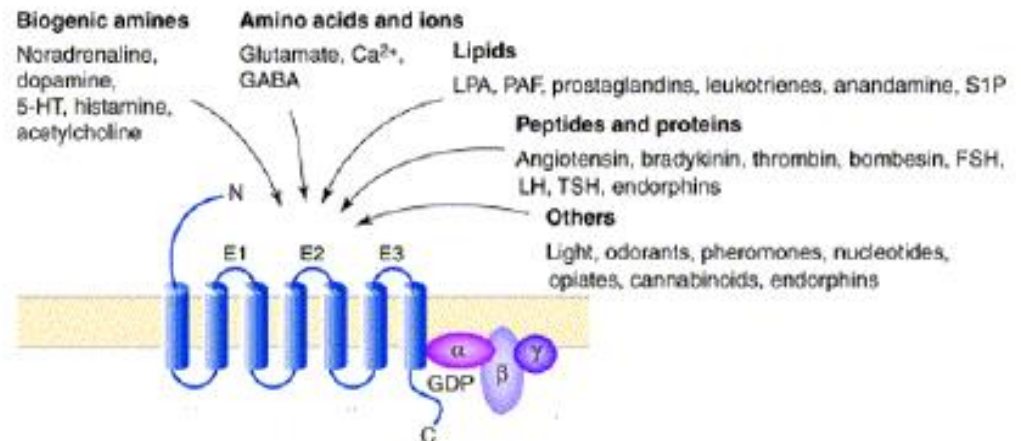
GPCR:
 G protein coupled receptors

Recettori di membrana che trasducono il segnale di moltissimi mediatori e sono il bersaglio di numerosi farmaci agonisti ed antagonisti

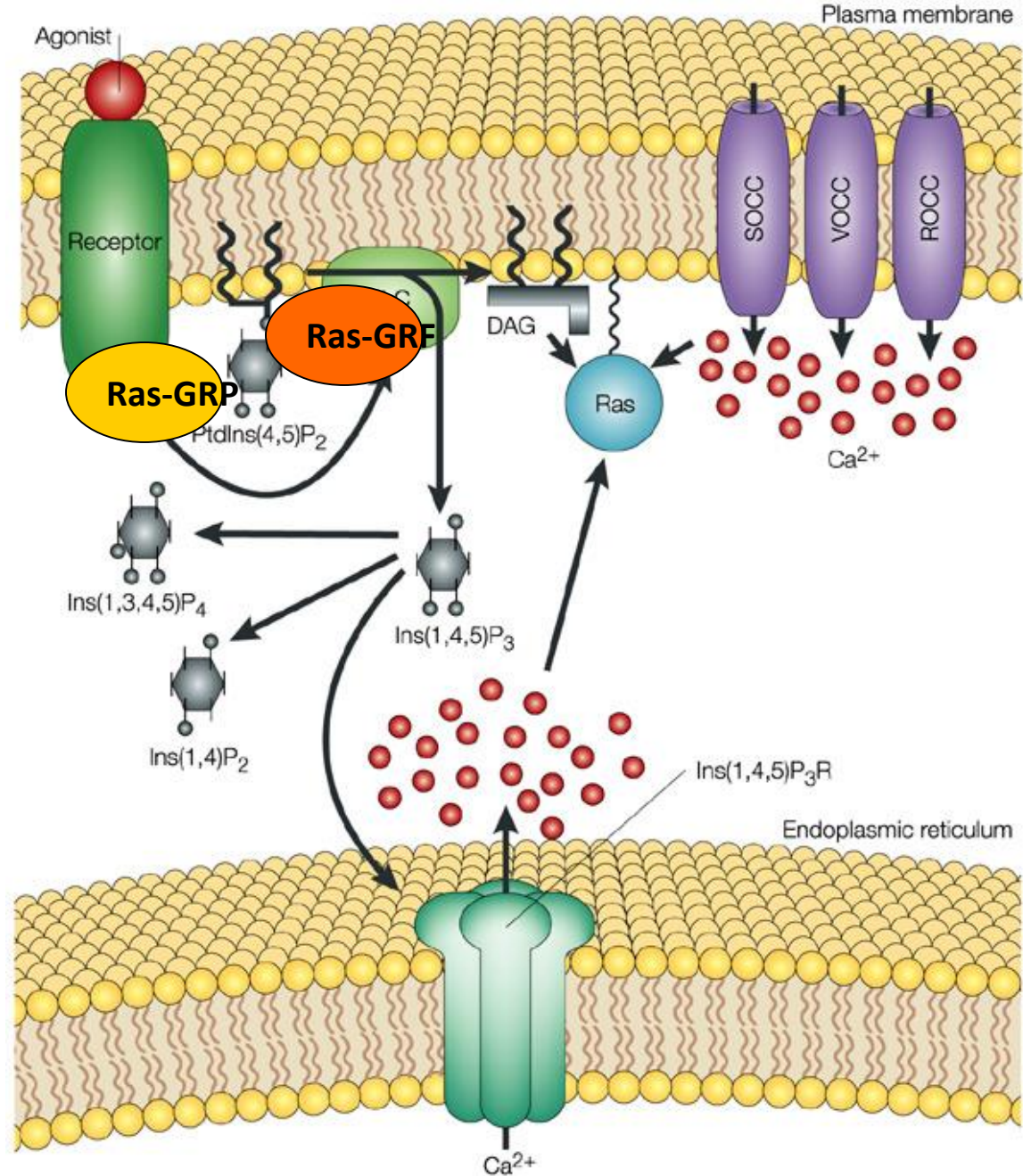


Unica catena polipeptidica che attraversa sette volte la membrana tre loops extracellulari e tre intra.

Diversi sistemi effettori:
 Enzimi
 Canali ionici
 Proteine di trasporto



**RECETTORI
AD ATTIVITA'
TIROSIN
CHINASICA**

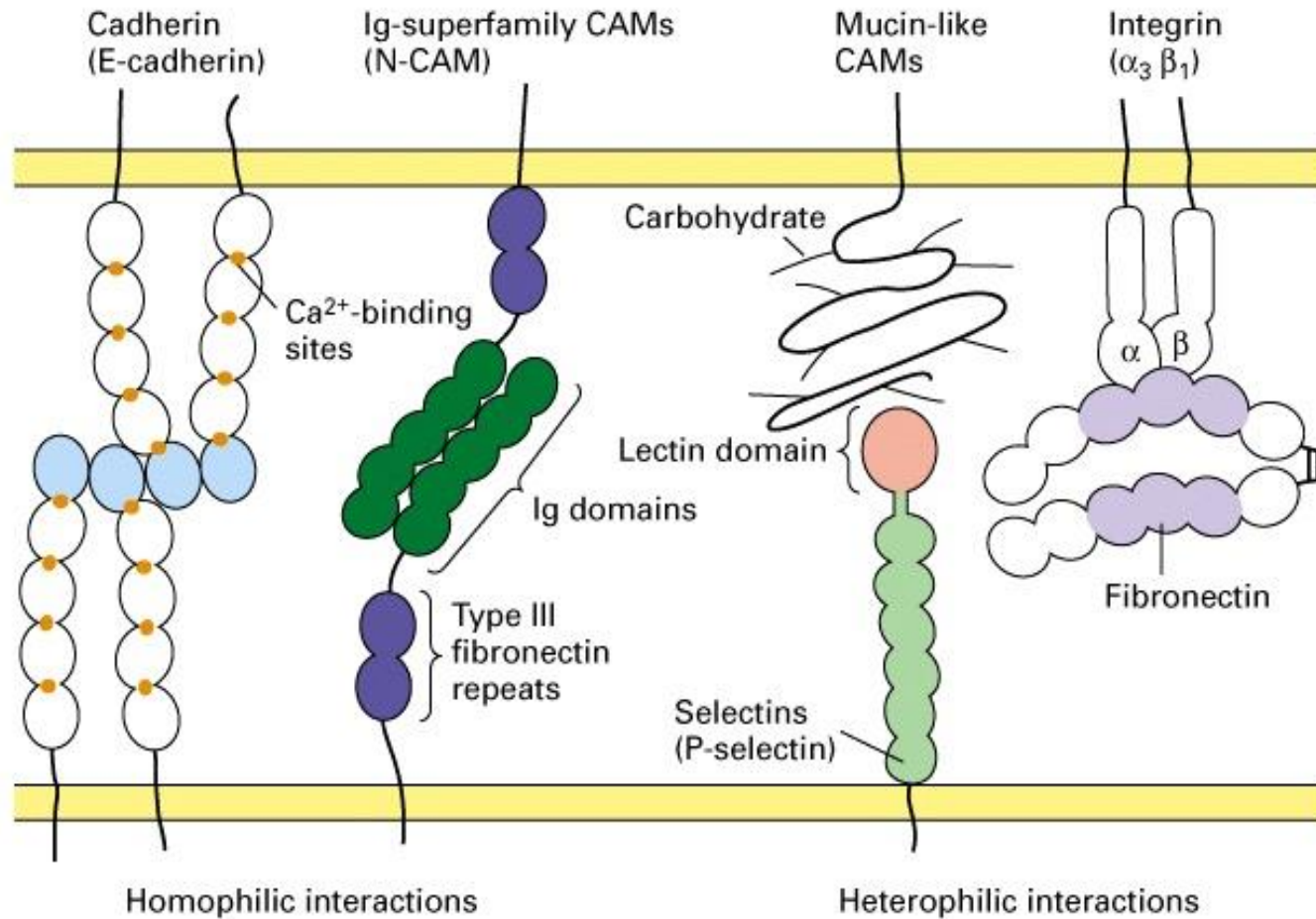


I recettori per l'adesione cellulare

ADESIONE STABILE: cellula-cellula
in tessuti parenchimatosi o in epiteli
di rivestimento

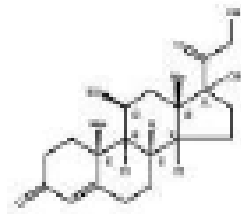
ADESIONE DINAMICHE: cellule in
Movimento, che migrano

Le famiglie delle molecole di adesione



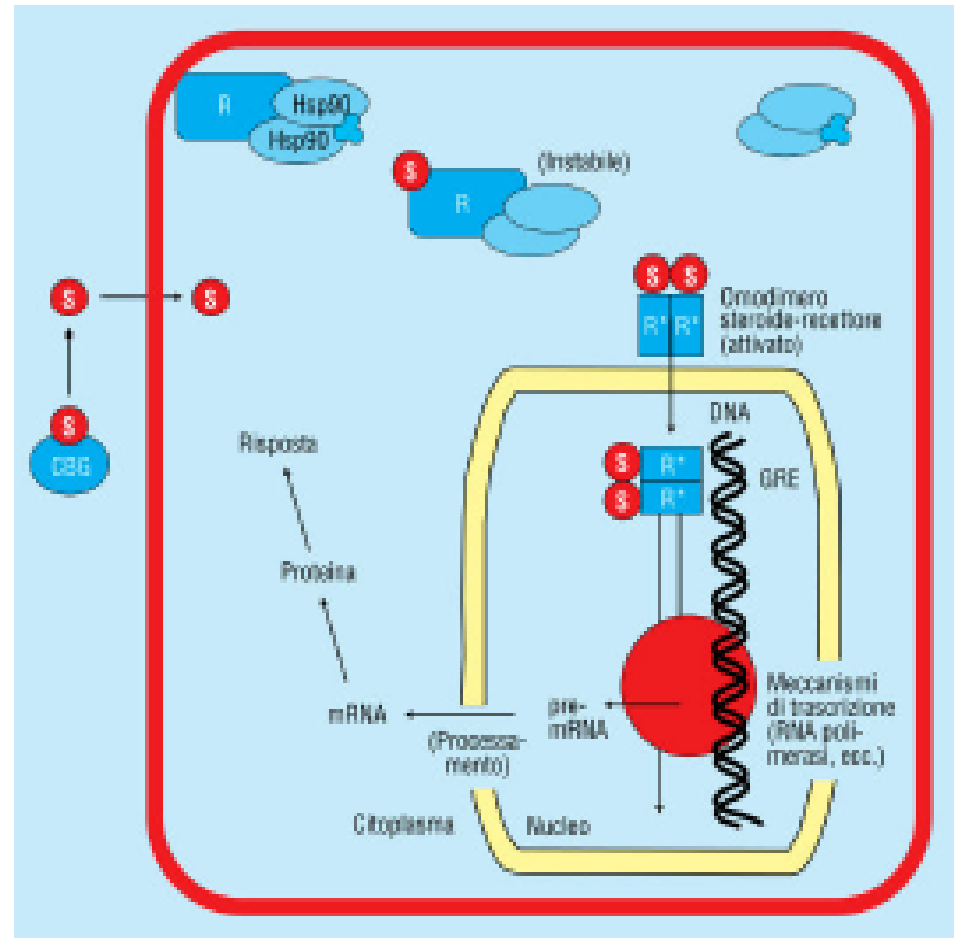
RECETTORI INTRACELLULARI

Il recettore per i glucocorticoidi è il prototipo di recettore intracellulare



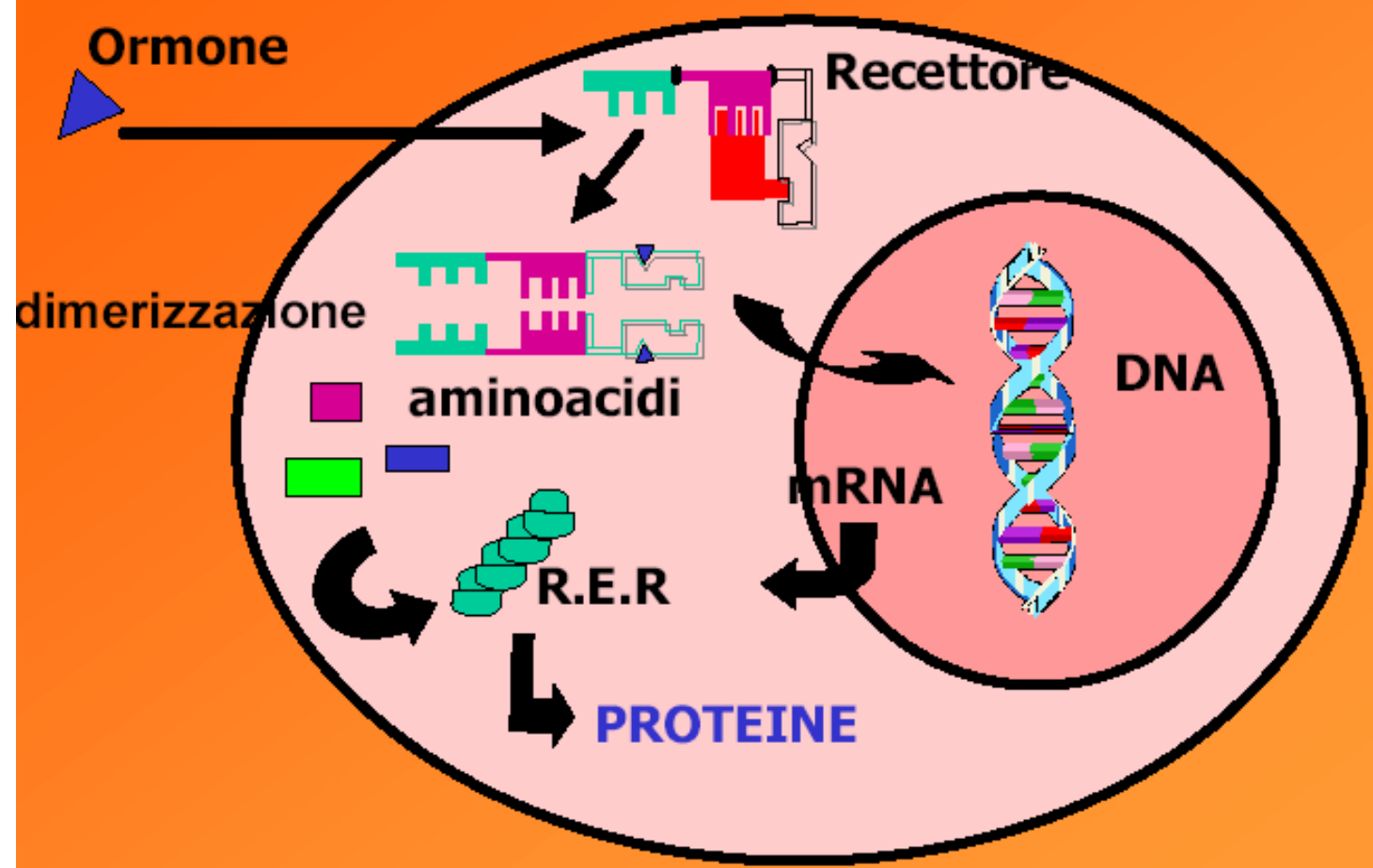
L'ormone entra in cellula, lega il recettore e rimuove il legame di proteine inibitorie (heat shock proteins)

Il complesso recettore-ormone dimerizza migra nel nucleo e lega il DNA ad una sequenza (glucocorticoid response elements GRE) a monte di promotori di specifici geni di cui regolano l'attività in senso positivo o negativo

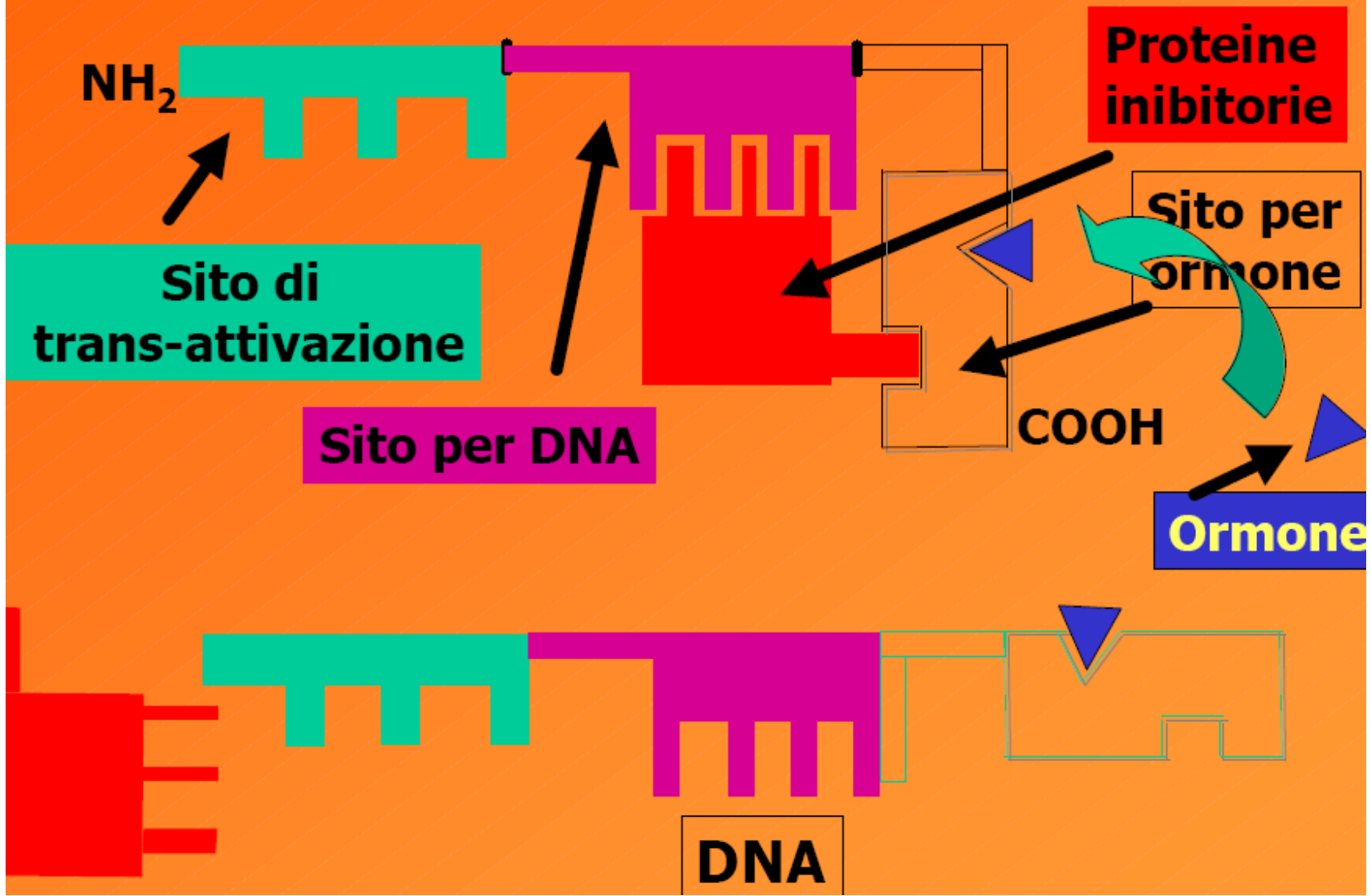




RECETTORI INTRACELLULARI - meccanismo -



RECETTORI INTRACELLULARI - struttura -





Struttura molecolare delle principali classi di recettori:

I recettori Canale

I recettori accoppiati alle proteine G

Recettori Canale

Sono distinti in 6 classi:

Recettori Nicotinici per l'Ach (Na^+/K^+)

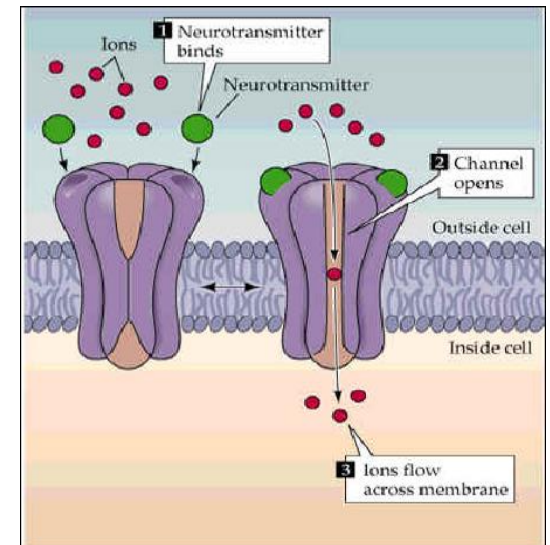
Recettori del GABAA per il GABA (Cl^-)

Recettori ionotropi per il glutammato
(Na^+/Ca^+) (NMDA, AMPA, Kainato)

Recettori P2X per l'ATP (Na^+ , K^+ , Ca^+)

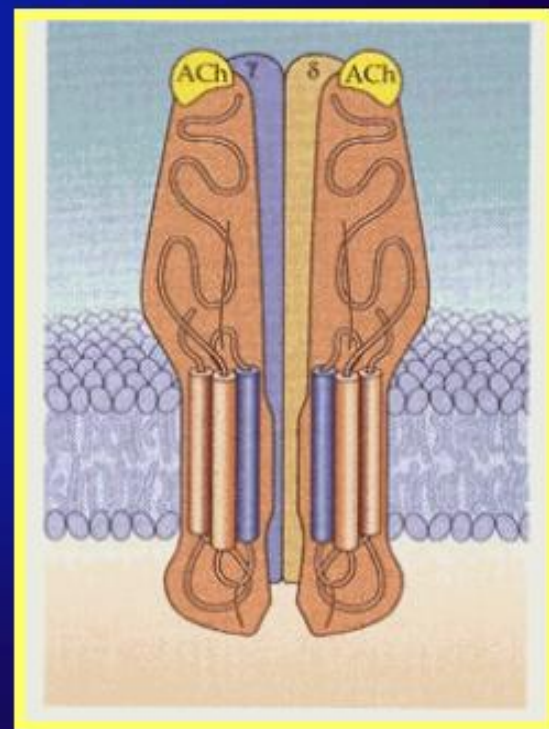
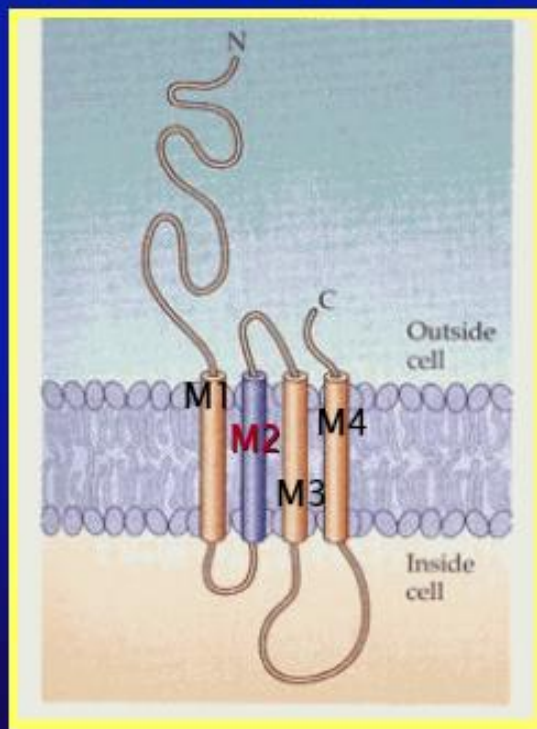
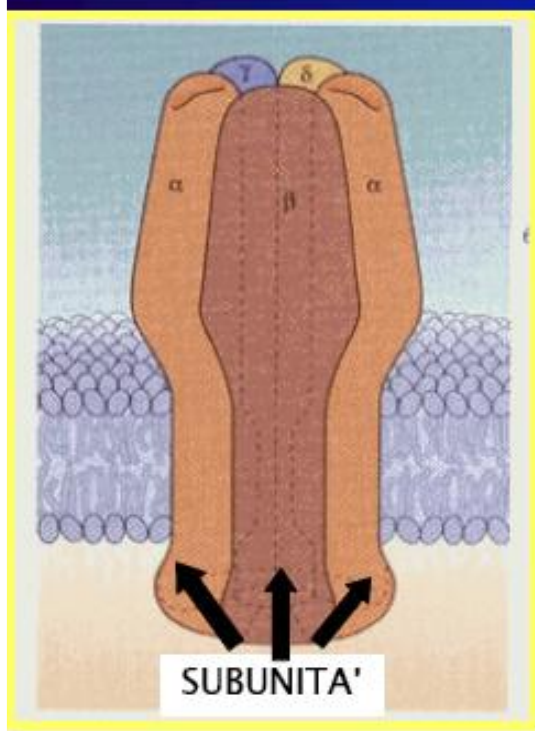
Recettori 5HT_3 per la serotonina
(Na^+ , K^+ , Ca^+)

Recettori per la glicina



STRUTTURA GENERALE DEI RECETTORI IONOTROPI

- 4 o 5 subunità che delimitano un canale idrofilico
- Ogni subunità è formata da una catena polipeptidica che attraversa almeno 4 volte la membrana plasmatica in corrispondenza di altrettante regioni ricche di aa idrofobici (regioni M)
- Il canale è delimitato dalle regioni M2 di ciascuna subunità



ORGANIZZAZIONE MOLECOLARE DEI RECETTORI CANALE

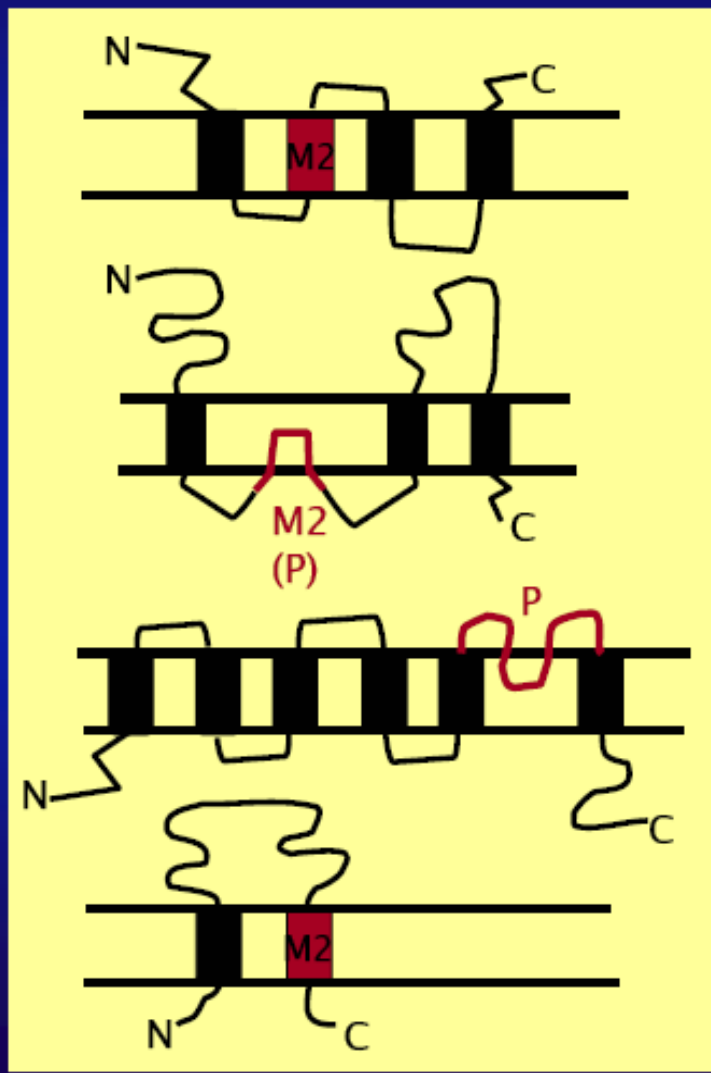
In base alla topografia delle subunità che li costituiscono sono stati classificati in 4 classi:

1^a classe
Eteropentameri
Subunità 4 TM

2^a classe
Omo- o eterotetrameri
Subunità 4 TM

3^a classe
Eterotetrameri
Subunità 6 TM

4^a classe
omotrimeri
Subunità 2 TM



Ach R
5-HT₃
GABA_A
Gly-R

i Glu R
(AMPA,
kainato,
NMDA)

cAMP
cGMP

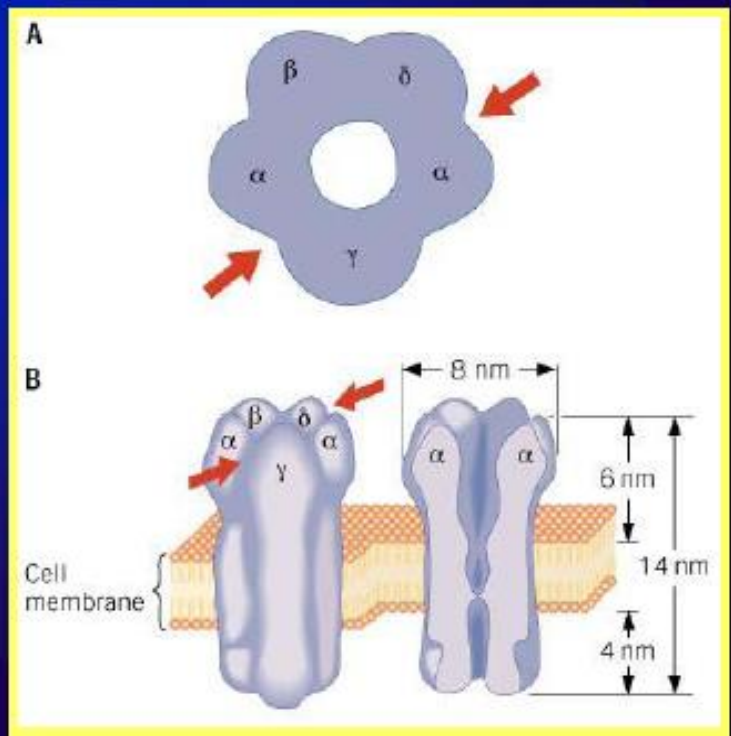
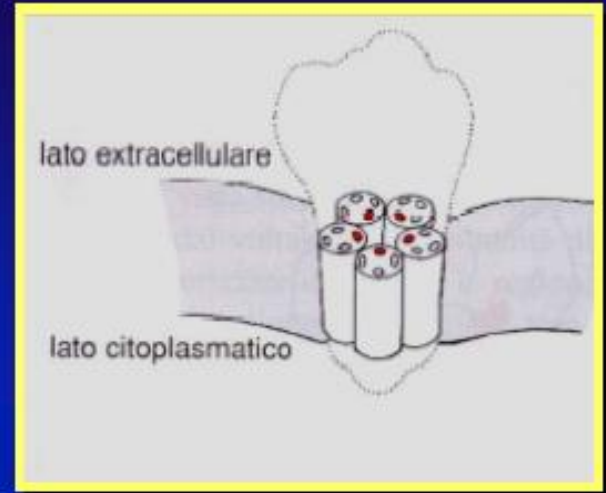
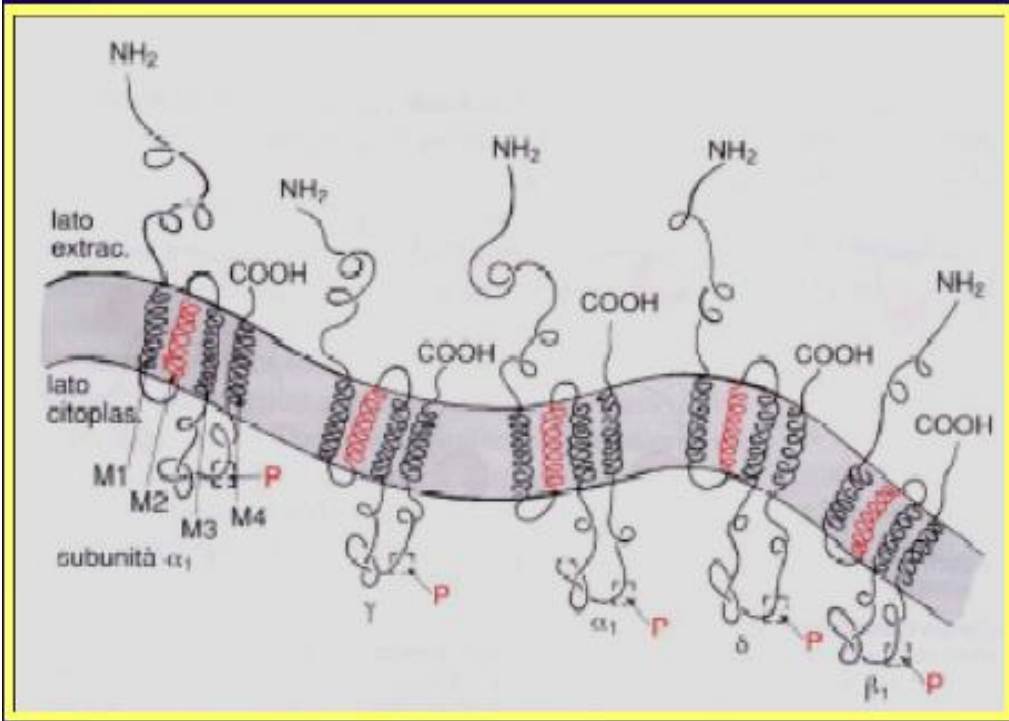
ATP

Recettori nicotinici

L'ACH agisce su recettori nicotinici situati sulle giunzioni neuromuscolari, nei gangli e nel SNC.

I recettori muscolari (giunzione o placca neuromuscolare: punto nodale fra la fibra nervosa motoria e la cellula muscolare $2\alpha:1\beta:1\gamma:1\delta$) sono diversi da quelli neuronali ($2\alpha:3\beta$).

RECETTORE NICOTINICO PER L'ACETILCOLINA



Le subunità sono disposte secondo un ordine preciso:

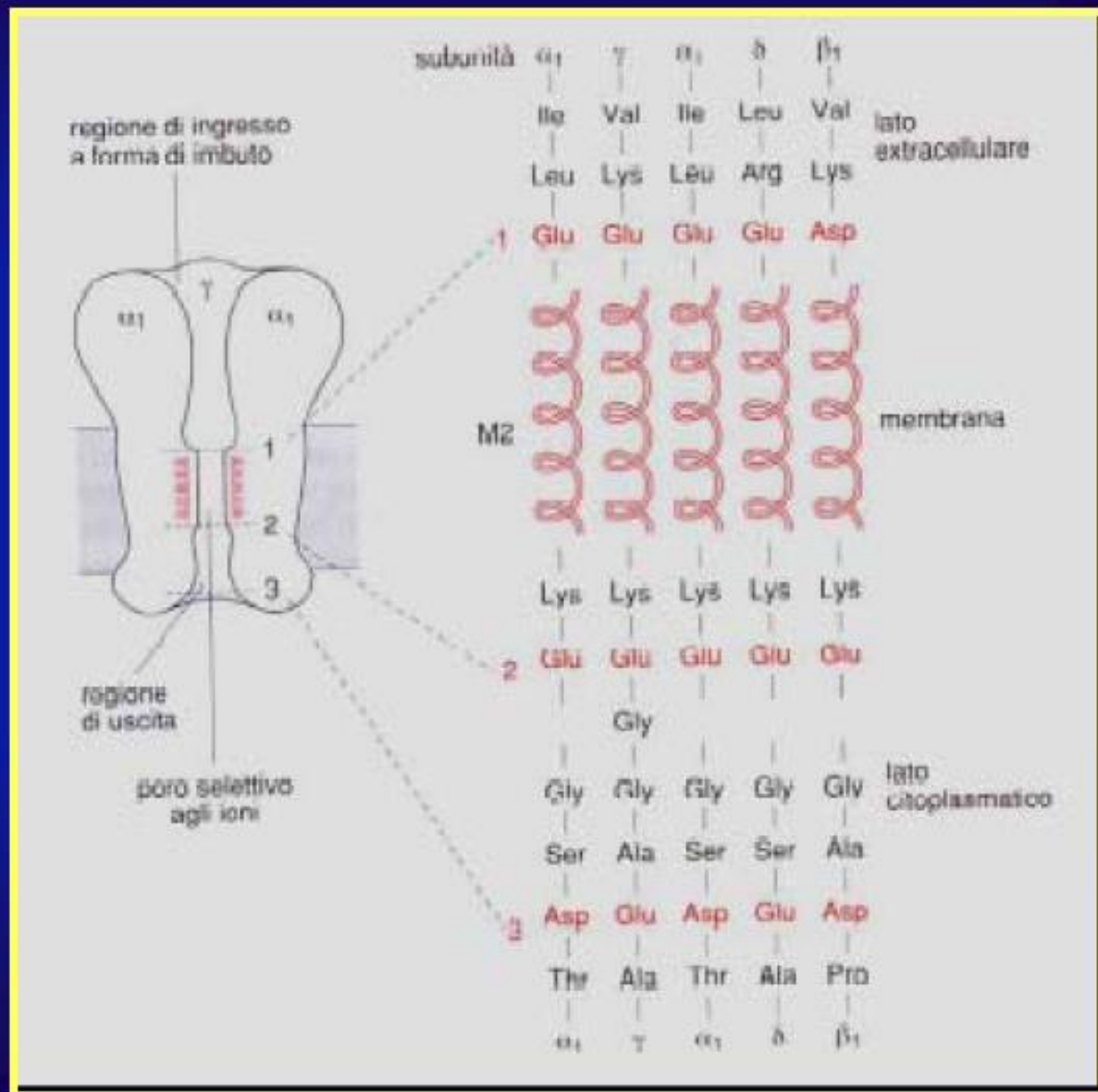
$\alpha_1 - \gamma - \alpha_1 - \delta_1 - \beta_1$

Interfaccia $\alpha - \gamma$ e $\alpha - \delta$: siti di legame per Ach

MODELLO DEL CANALE DEL RECETTORE NICOTINICO

I tratti M2 presentano aa carichi che formano 3 anelli: anelli 1 e 3 influenzano la conduttanza dei cationi; anello 2 costituito da aa carichi negativamente.

Attraverso il canale dell'AchR possono fluire sia ioni monovalenti (Na^+ e K^+) che ioni bivalenti (Ca^{++})



Recettori per il GABA

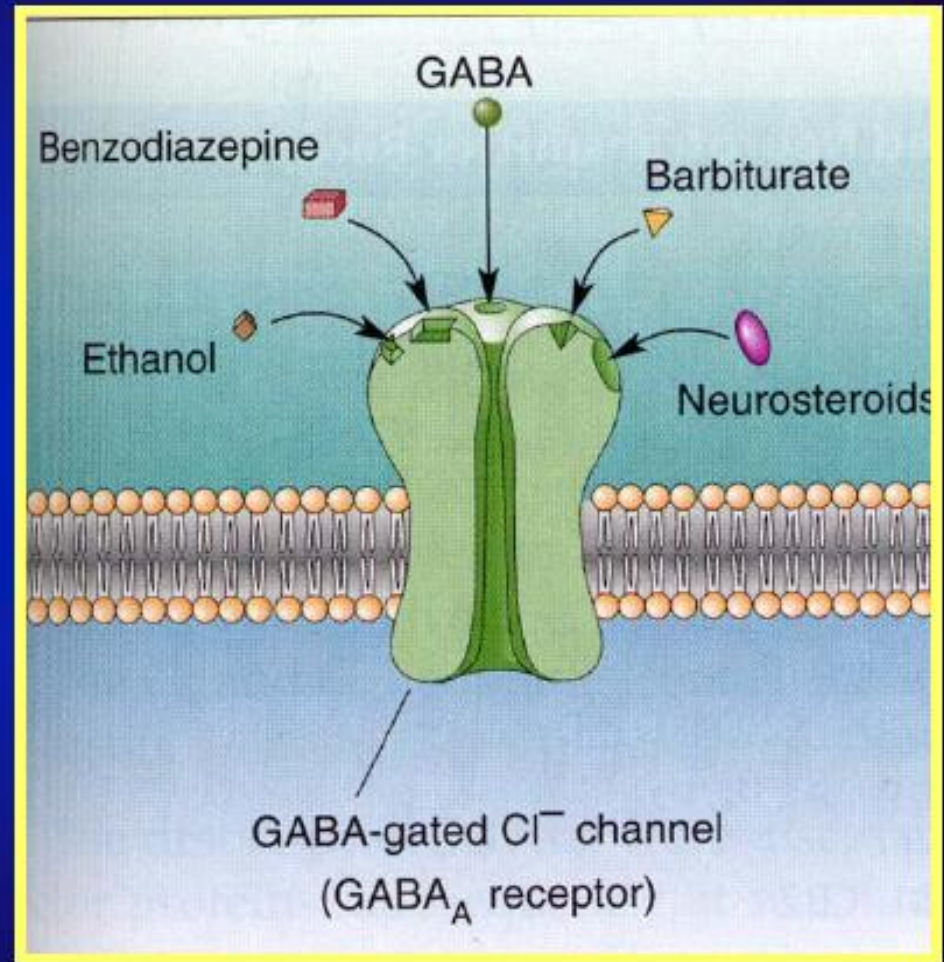
- Sono localizzati a livello di neuroni (60-70% di sinapsi presenti nel midollo spinale, ippocampo, mesencefalo e corteccia)
- Riducono l'eccitabilità e regolano l'attività motoria
- **GABAA** - recettori canale - ione coinvolto Cloro - iperpolarizzazione delle membrane
- **GABAB** - recettori accoppiati alle proteine G - Gi - autorecettori
- Subunità clonate: 2α (1-6); 2β (1-3; sito di legame per il GABA); 1γ (1-3)

RECETTORE GABA_A PER IL GABA

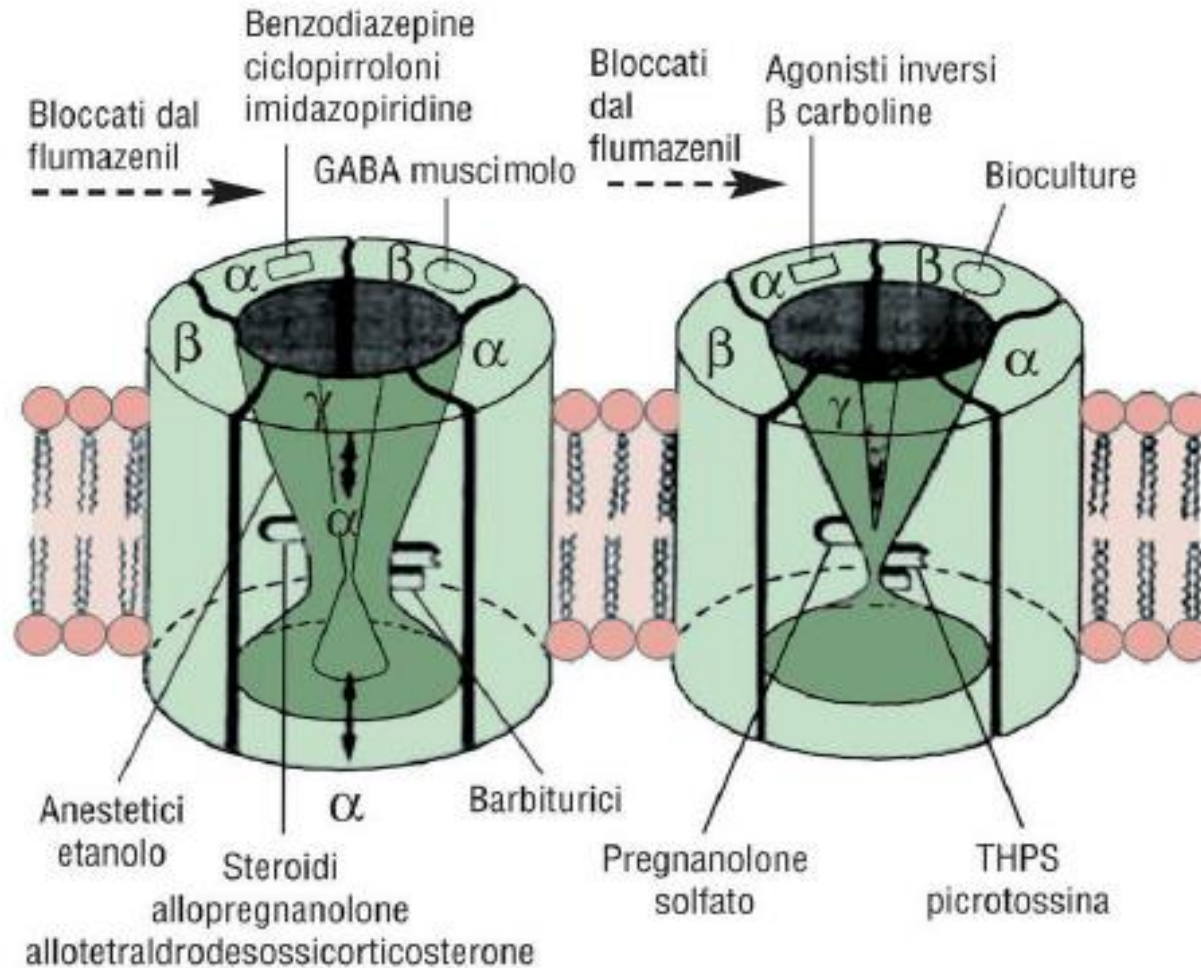
Interfaccia tra subunità diverse: sito di legame per GABA.

Siti allosterici a cui si legano vari farmaci.

Recettore permeabile al Cl⁻ (anione); il secondo anello all'interno del canale è costituito da aa non carichi.



I recettori-canale presentano anche siti di regolazione della loro funzione che sono importanti bersagli dell'azione dei farmaci



RECETTORI IONOTROPI PER IL GLUTAMATO

Neurotransmitter:

Glutamate

Agonists:

AMPA

NMDA

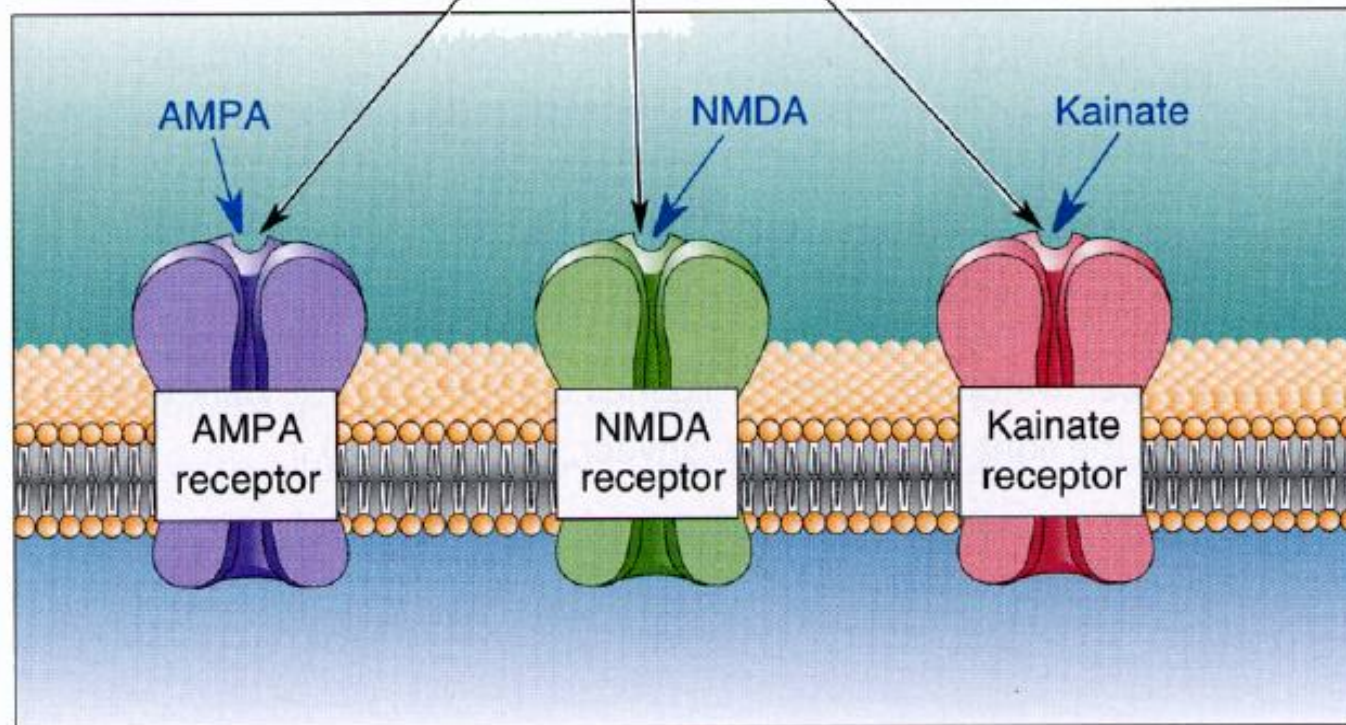
Kainate

Receptors:

AMPA
receptor

NMDA
receptor

Kainate
receptor



AMPA: acido α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazol-propionico

NMDA: N-metil-D-aspartato

Recettori per il glutammato

Sono recettori ionotropi formati da 4 o 5 subunità
ciascuna delle quali presenta:

- regione X che partecipa insieme alle regioni S1 (cisteina) e S2 alla formazione del sito di legame per il glutammato presente nel versante extracellulare
- regioni M1, M3, M4 = 3 domini lipofili che attraversano la membrana
- Regione M2: ove è localizzato il sito Q/R che determina selettività di carica
- Porzione carbossilica terminale e anse citoplasmatiche con siti di fosforilazione capaci di modulare la funzionalità del recettore

3° CLASSE

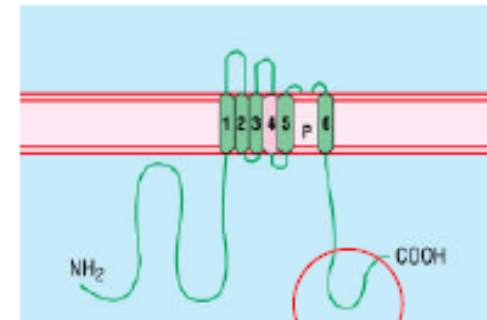
Recettori-canale aperti da nucleotidi ciclici

Eterotetrameri.

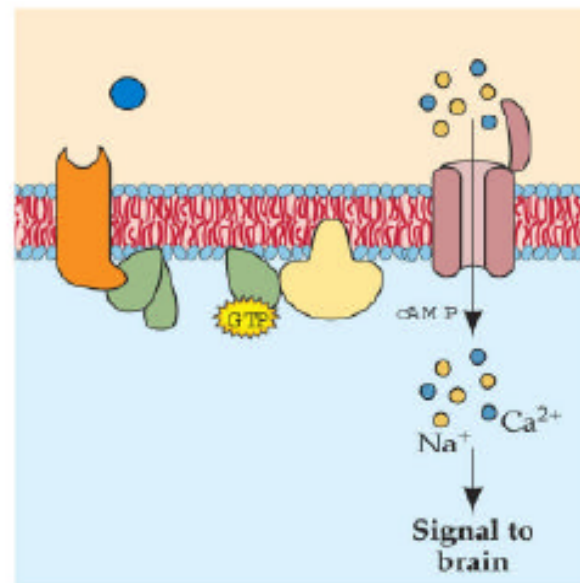
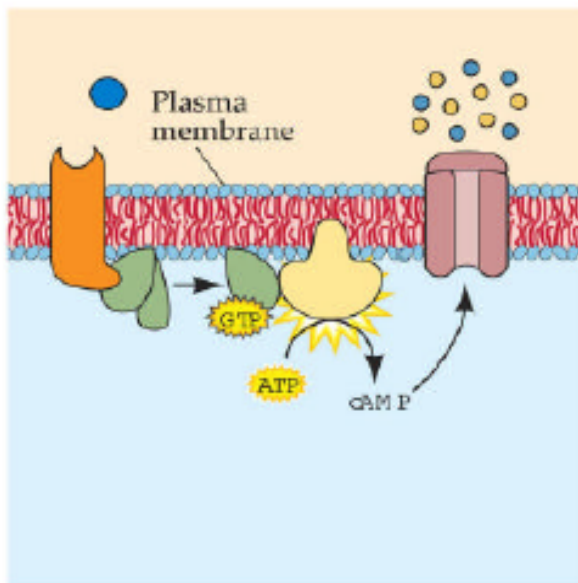
Ciacuna subunità è formata da 6 segmenti transmembrana con struttura simile a quella dei canali cationici voltaggio dipendenti.

Siti di legame cAMP o cGMP intracellulari.

Implicati nella trasduzione di stimoli olfattivi o visivi



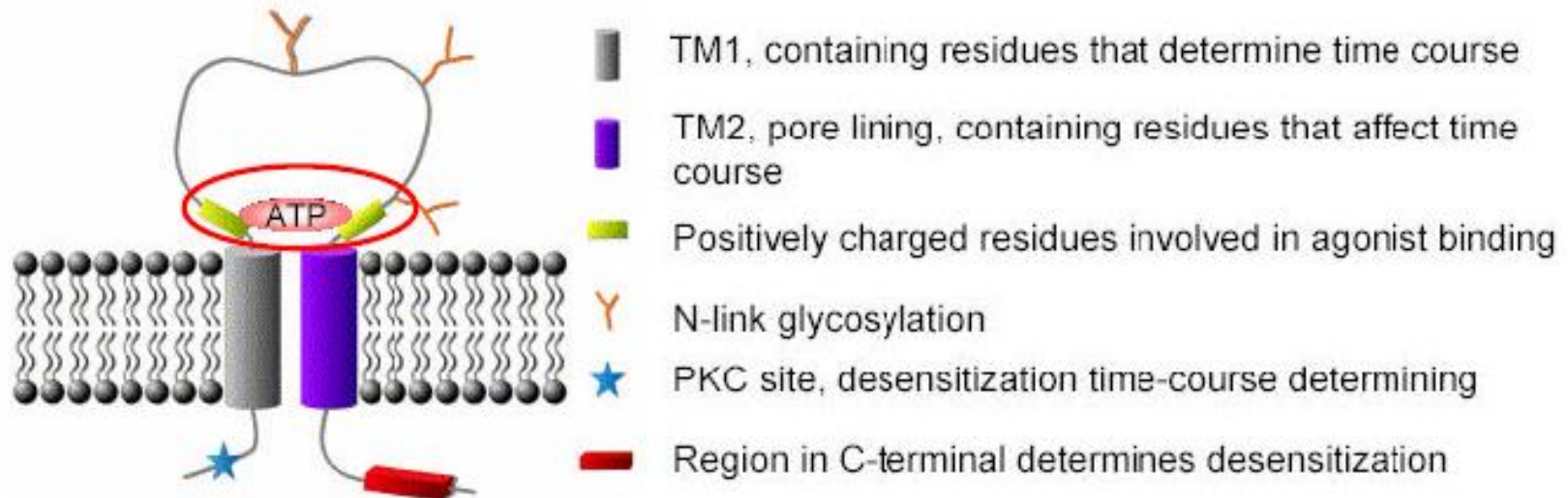
**Sito di
legame
nucleotidi ciclici**



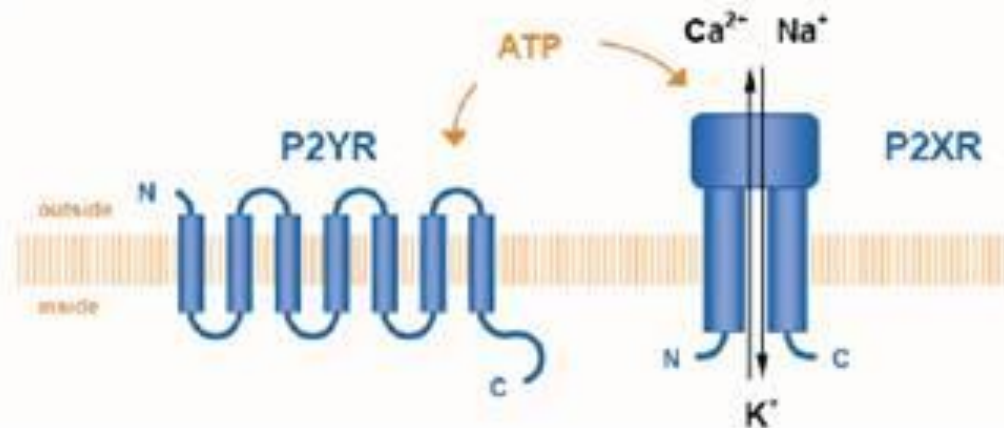
4° CLASSE

Recettori ionotropi per ATP

Omotrimeri di 7 differenti subunità (P2X1-7) formati da due segmenti transmembrana. Poro selettivo ai cationi (calcio +/- sodio)



Recettori P2 delle purine P2X e P2Y



Meccanismo di trasduzione: canale ionico

Sistema effettore: $Ca^{2+} \ggg Na^{+} \gg K^{+}$

Agonisti: ATP, ATP γ S, α,β metATP, 2 MeSATP, BzATP

Antagonisti: suramina, PPADS, TNP-ATP

I recettori P2X1-8



Recettore P2X3

espresso selettivamente nei neuroni sensitivi dei gangli delle radici dorsali dove media la trasmissione dei segnali nocicettivi.

Coinvolto nell'infiammazione e nel dolore neuropatico.
Sviluppo di potenziali farmaci analgesici.

Recettore P2X7

espresso nei mastociti, macrofagi, neutrofili

Mediatore dell'infiammazione

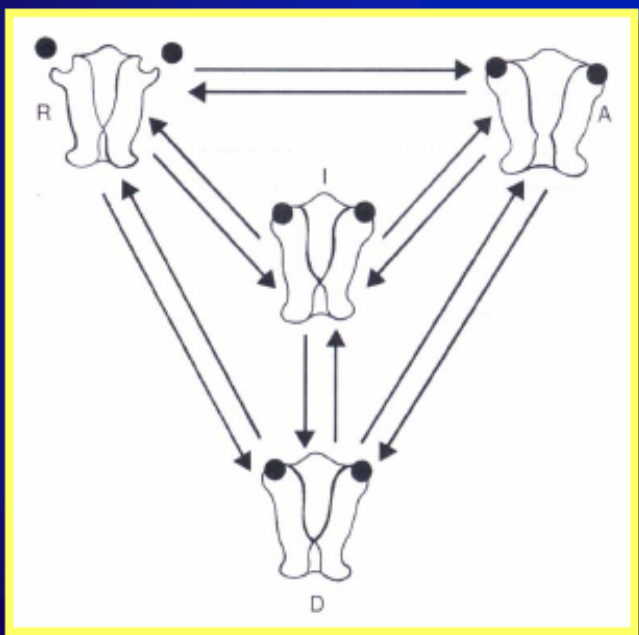
Sviluppo di antagonisti come potenziali nuovi farmaci anti-infiammatori

DESENSITIZZAZIONE DEI RECETTORI CANALE

Per questa superfamiglia di recettori la desensitizzazione equivale a una riduzione della capacità di andare incontro alle modificazioni conformazionali necessarie per produrre l'apertura del canale ionico.

Applicazione AGONISTI e loro legame al recettore:

- 1) dopo pochi msec apertura del canale e flusso ionico (A)
- 2) successivamente transizione del R nello stato desensitizzato: il canale rimane chiuso nonostante l'affinità per l'agonista aumenti notevolmente (I e D)



R= a riposo;
A= stato attivo;
I= componente rapida della desensitizzazione (stato desensitizzato);
D= componente lenta della desensitizzazione (stato refrattario)

Recettori accoppiati alle proteine G

Rappresentano il sito d'azione della maggior parte dei

NEUROTRASMETTITORI (catecolamine, dopamina, serotonina, acetilcolina, adenosina, etc)

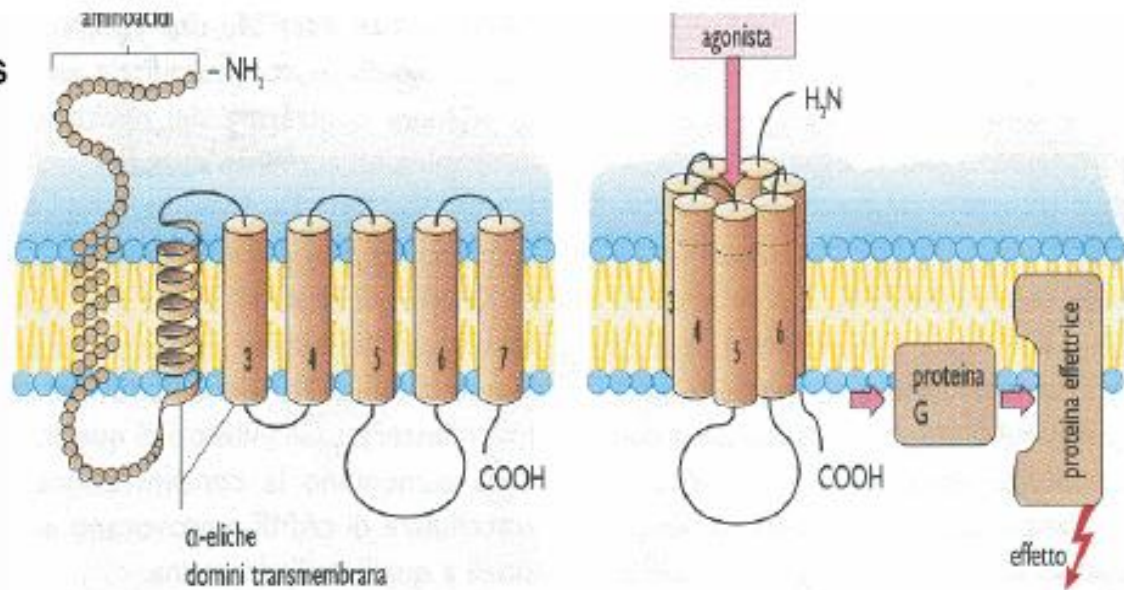
ORMONI PEPTIDICI (ACTH, LH, FSH, TSH, GH, etc)

e di **ALTRI FATTORI DI REGOLAZIONE** (bradichinina, prostaglandine, prostaciclina, leucotrieni, trombossano)

RECETTORI ACCOPPIATI ALLE PROTEINE G

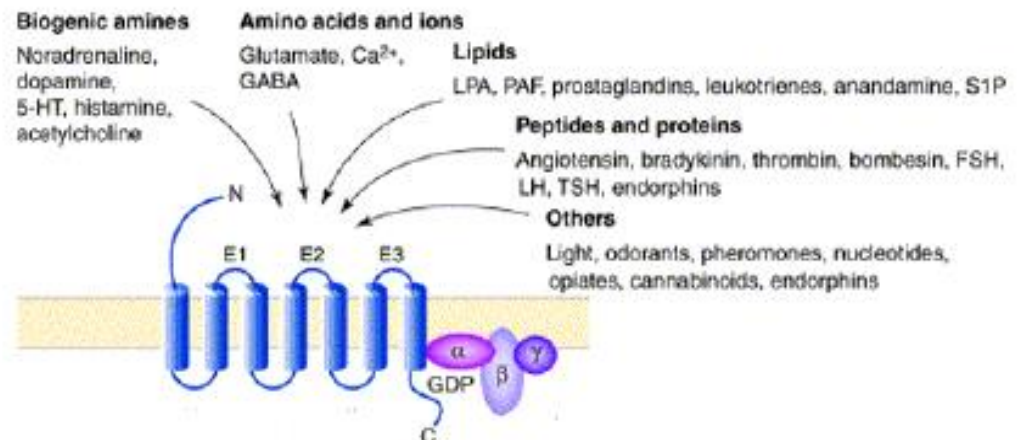
GPCR:
G protein coupled receptors

Recettori di membrana
che trasducono il segnale
di moltissimi mediatori
e sono il bersaglio di
numerosi farmaci agonisti
ed antagonisti



Unica catena polipeptidica che
attraversa sette volte la membrana
tre loops extracellulari e tre intra.

Diversi sistemi effettori:
Enzimi
Canali ionici
Proteine di trasporto



RECETTORI ACCOPPIATI ALLE PROTEINE G

Le proteine G sono una famiglia di molecole proteiche, chiamate così per la loro interazione con i nucleotidi guaninici **GTP** e **GDP**

Ogni proteina G è formata da 3 subunità (α , β e γ)

20 isoforme di subunità α

5 isoforme di subunità β

10 isoforme di subunità γ

N.B. la diversa composizione regola la selettività di accoppiamento tra proteine G e recettori

GTP e GDP si legano alla subunità α , che ha attività GTPasica intrinseca

(GTP \rightarrow GDP)

β e γ sono

-associate a formare il complesso $\beta\gamma$

-idrofobiche

-ancorate alla superficie citoplasmatica della membrana

LE PROTEINE G

Generalmente classificate sulla base del tipo di subunità α e del sistema effettore modulato

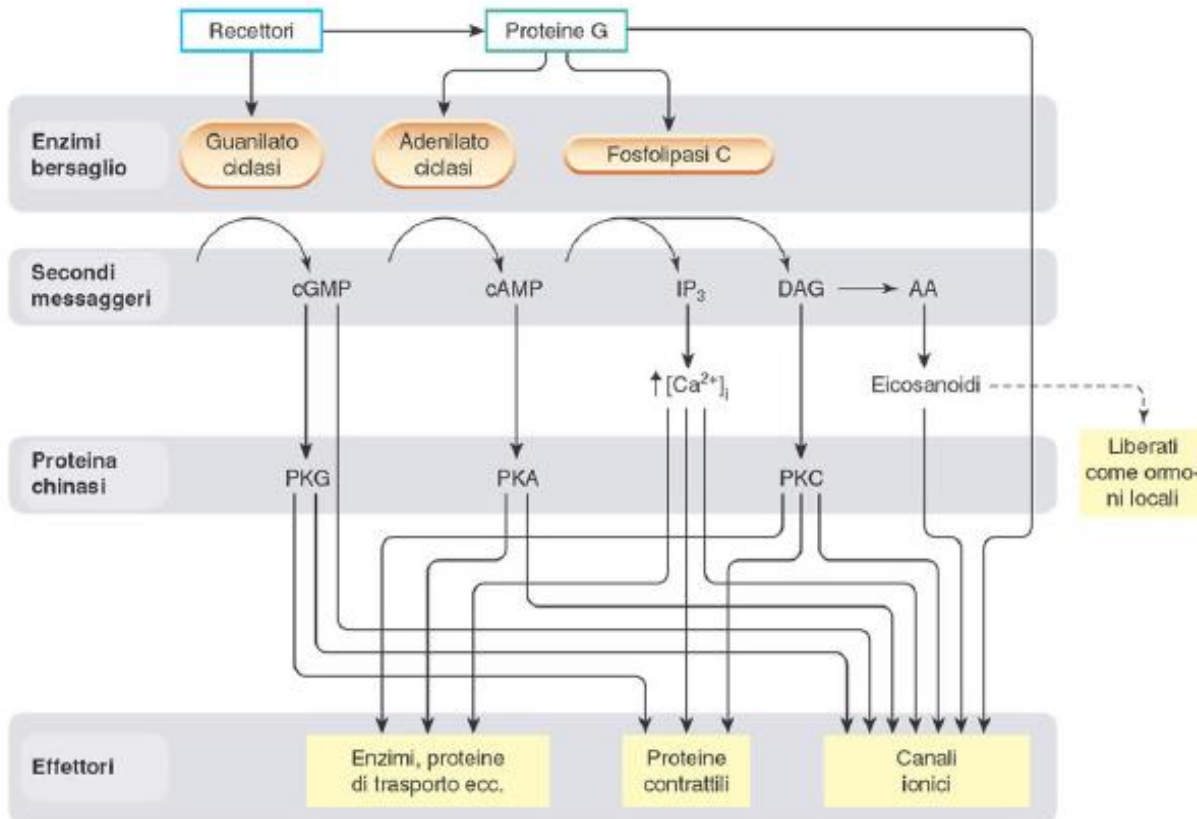
	Recettori per:	Effettori
G_S (α_s)	Noradrenalina (β), dopamina (D1-D5), 5-HT, glucagone, etc.	\uparrow adenilato ciclasi (\uparrow AMPc) canali del calcio (attivati)
G_{i1}, G_{i2}, G_{i3} (α_i)	Noradrenalina (α_2), ACh (M2, M4), 5-HT, oppioidi, dopamina (D2) e molti altri	\downarrow adenilato ciclasi (\downarrow AMPc) apertura canali K^+ (GIRK \downarrow frequenza cardiaca)
G_q (α_q)	ACh (M3), 5-HT, noradrenalina (α) Vasopressina (V1), etc	\uparrow fosfolipasi C (\uparrow IP ₃ , DAG, calcio citoplasmatico)
G_o (α_o)	neuromodulatori e neurotrasmettitori (meno caratterizzati)	canali al calcio (inibiti)
G_t	fotoni (rodospina), odoranti	\uparrow GMPc (fototrasduzione)

Effettori di subunità $\beta\gamma$: canali al potassio (GIRK, PLC, cascate enzimatiche)

Principali Recettori accoppiati alle proteine G

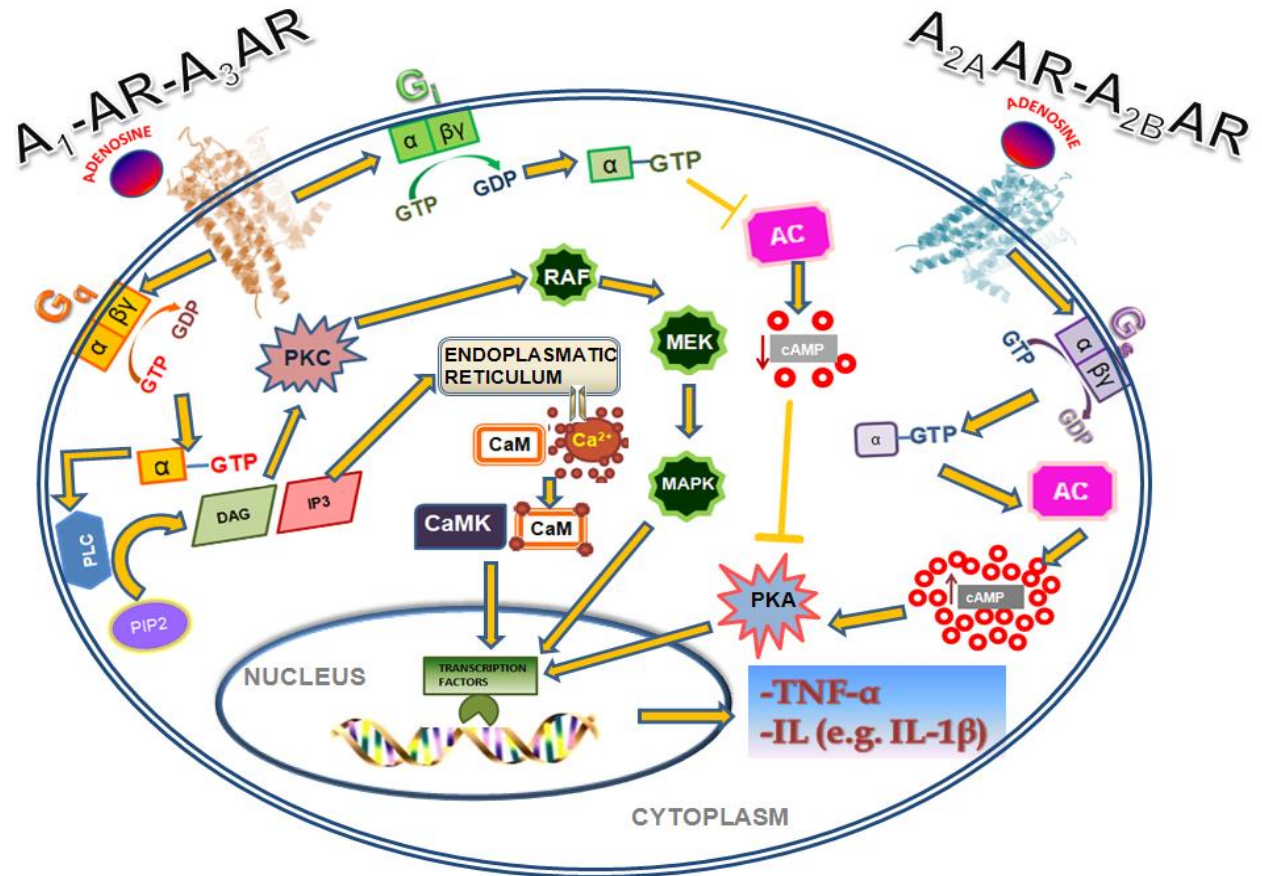
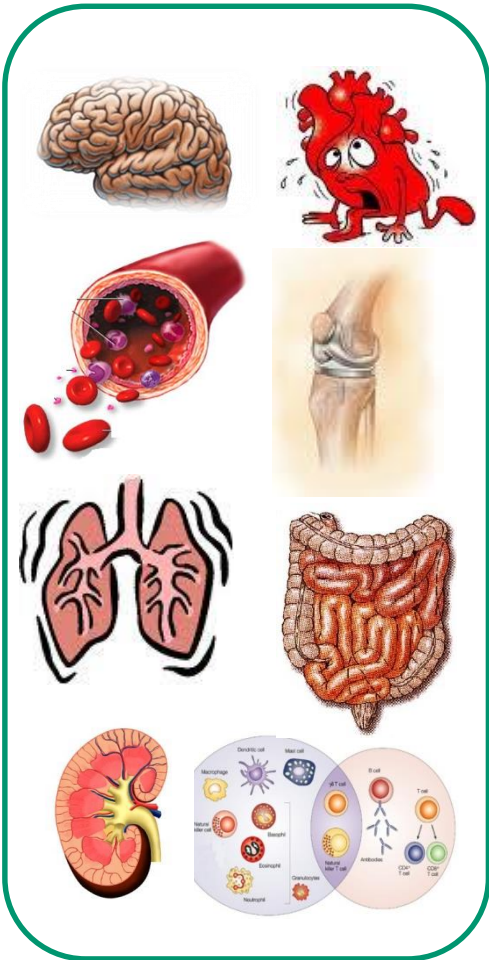
Acetilcolina	M1, M3, M5 M2, M4	Gq Gi	↑ PLC ↓ AC	SNC, stomaco Cuore, endotelio
Adrenalina	α1, α2 β1, β2, β3	Gq Gi Gs	↑ PLC; ↓ AC ↑ AC	Vasi, cuore, SNC
Dopamina	D1-like (D1a, D5) D2-like (D2, D3, D4)	Gs Gi	↑ AC ↓ AC	Vasi, SNC
Serotonina	5-HT1 5HT2 5HT4	Gi Gq Gs	↓ AC ↑ PLC ↑ AC	Vasi, SNC App. gastroint.
Adenosina	A1, A2A, A2B, A3	Gi Gs	↓ AC ↑ AC	SNC, Cuore, Polmone, fegato, reni,

Sistema di amplificazione del segnale



**Coinvolgimento dei
RECETTORI
in PATOLOGIE**

Adenosine receptor signaling



The actions of adenosine are mediated by interaction with specific receptors named as A₁, A_{2A}, A_{2B}, and A₃ ARs that are involved in inflammation with both pro- and anti-inflammatory effects.

Adenosine Receptors in Pathological Disorders of Central Nervous System



A_{2A} adenosine receptors in Parkinson's disease



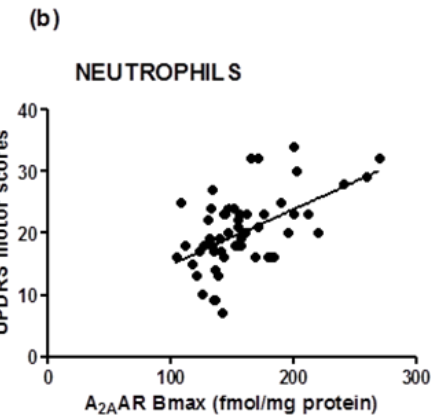
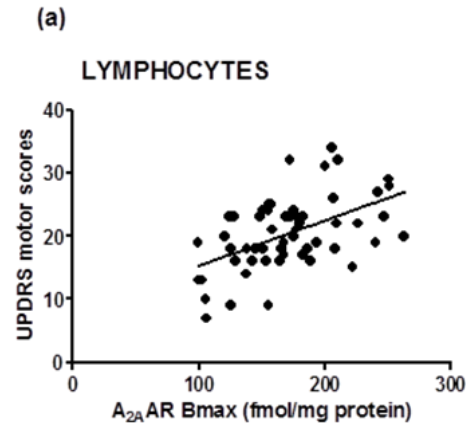
The FASEB Journal • Research Communication

A_{2A} adenosine receptor overexpression and functionality, as well as TNF- α levels, correlate with motor symptoms in Parkinson's disease

Katia Varani,^{*} Fabrizio Vincenzi,^{*} Alice Tosi,^{*} Stefania Gessi,^{*} Iaria Casetta,[‡] Gino Granieri,[†] Patrik Fazio,[‡] Edward Leung,[§] Stephen MacLennan,[§] Enrico Granieri,[‡] and Pier Andrea Borea^{*-†}

^{*}Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Section, and [†]Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Ferrara, Ferrara, Italy; [‡]Neurological Clinic, University Hospital of Ferrara, Ferrara, Italy; and [§]King Pharmaceuticals Inc, Research and Development, Cary, North Carolina, USA

FASEB Journal, 2010;24(2):587-598



A_{2A} adenosine receptors and Parkinson's disease severity

Casetta I, Vincenzi F, Bencivelli D, Corciulo C, Gentile M, Granieri E, Borea PA, Varani K. A_{2A} adenosine receptors and Parkinson's disease severity.

Acta Neurol Scand 2014; 129: 276–281.

© 2013 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.

I. Casetta¹, F. Vincenzi²,
D. Bencivelli¹, C. Corciulo²,
M. Gentile¹, E. Granieri¹,
P.A. Borea², K. Varani²

A high correlation was found between A_{2A}AR density and UPDRS motor score, the most widely used clinical scale for PD that gives a comprehensive coverage of motor symptoms of the disease.

Adenosine receptors in Huntington's disease

Aberrant A_{2A} receptor function in peripheral blood cells in Huntington's disease¹

KATIA VARANI,² MARIA P. ABRACCHIO^{*-2} MILENA CANNELLA,[†] GIULIANA CISLAGHI,[‡] PATRIZIA GIALONARDO,[†] CATERINA MARIOTTI,[§] ELENA CATTABRIGA, FLAMINIO CATTABENI,^{*} PIER ANDREA BOREA, FERDINANDO SQUITTERI,^{†-2,3} AND ELENA CATTANEO^{*-2,3}

Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Unit, University of Ferrara, Italy; ^{*}Department of Pharmacological Sciences and Center of Excellence on Neurodegenerative Diseases, University of Milan, Italy; [†]Neurogenetics Unit, IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS), Italy; [‡]Section of Neurology, "Formaroli" Hospital, Magenta (MI), Italy; and [§]Neurogenetics Section, IRCCS "C. Besta," Milan, Italy



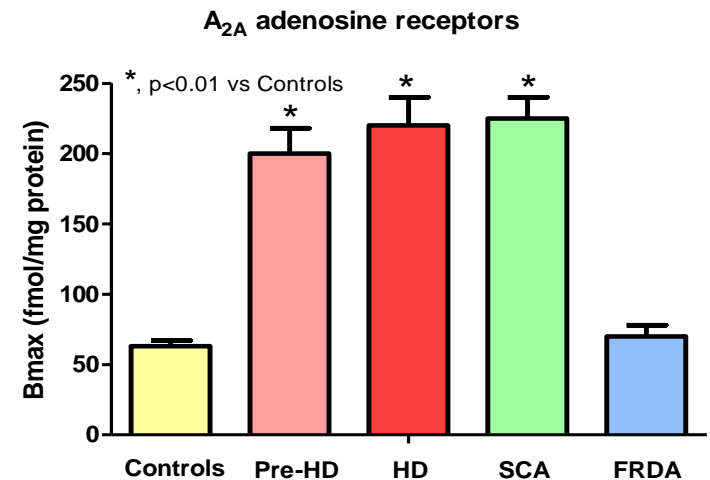
Neurobiology
of Disease

www.elsevier.com/locate/ynbdi
Neurobiology of Disease 27 (2007) 36–43

Biological abnormalities of peripheral A_{2A} receptors in a large representation of polyglutamine disorders and Huntington's disease stages

K. Varani,^{b,1} A.-C. Bachoud-Lévi,^{c,h,i,j,1} C. Mariotti,^{d,1} A. Tarditi,^{a,1} M.P. Abbracchio,^e V. Gasperi,^f P.A. Borea,^b G. Dolbeau,^{c,h,k} C. Gellera,^d A. Solari,^d A. Rosser,^g J. Najji,^g O. Handley,^g M. Maccarrone,^f Marc Peschanski,^c S. DiDonato,^d and E. Cattaneo^{a,*}

Faseb Journal, 2003;17:2148-2150.



In pre-HD and in HD patients A_{2A} ARs are upregulated with a significant increase in the receptor density (Bmax, fmol/mg protein).

A_{2A}ARs in Multiple Sclerosis Patients

Fabrizio Vincenzi et al.

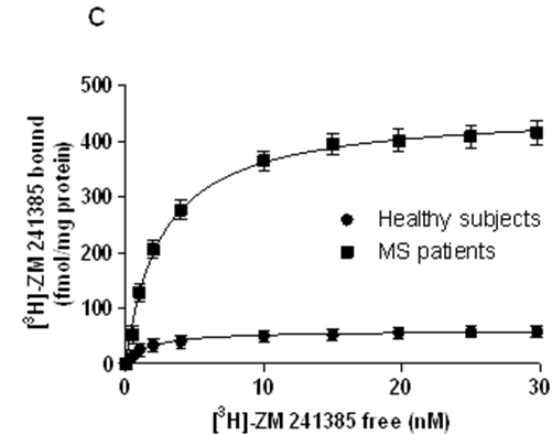
DOI: 10.1002/eji.201343314

Eur. J. Immunol. 2013. 43: 2206–2216

European Journal of
Immunology

Multiple sclerosis lymphocytes upregulate A_{2A} adenosine receptors that are antiinflammatory when stimulated

Fabrizio Vincenzi¹, Carmen Corciulo¹, Martina Targa¹, Stefania Merighi¹,
Stefania Gessi¹, Ilaria Casetta², Mauro Gentile², Enrico Granieri²,
Pier Andrea Borea¹ and Katia Varani¹



A_{2A}ARs in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients

Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, 2013; Early Online: 1–8

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE

A_{2A} adenosine receptors are up-regulated in lymphocytes from amyotrophic lateral sclerosis patients

FABRIZIO VINCENZI¹, CARMEN CORCIULO¹, MARTINA TARGA¹,
ILARIA CASETTA², MAURO GENTILE², ENRICO GRANIERI²,
PIER ANDREA BOREA¹, PATRIZIA POPOLI³ & KATIA VARANI¹

¹Department of Medical Sciences, Pharmacology Section, University of Ferrara, ²Neurological Clinic, University Hospital of Ferrara, and ³Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

An A_{2A}AR upregulation in MS and in ALS patients is correlated with anti-inflammatory effects.

Adenosine Receptors in Pathological Disorders of Cardiovascular System



A_{2A} Adenosine Receptors in chronic heart failure

Changes of peripheral A_{2A} adenosine receptors in chronic heart failure and cardiac transplantation¹

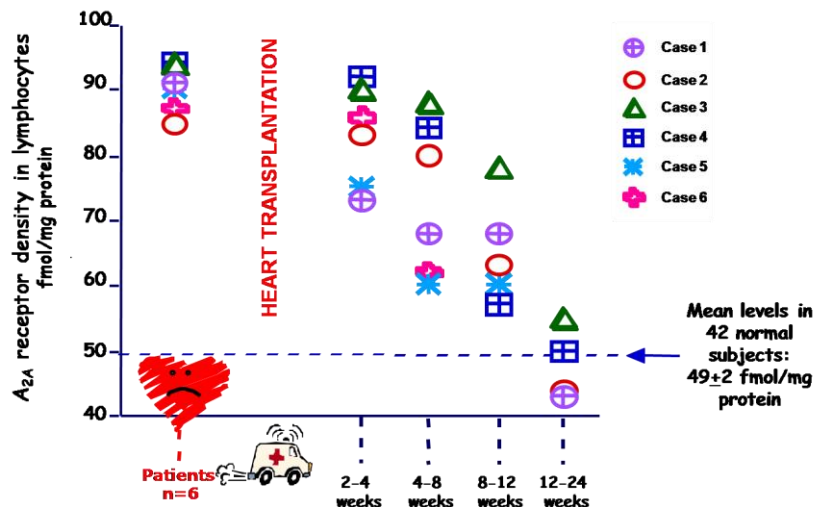
The FASEB Journal

FASEB Journal,
2002;17(2):280-282

KATIA VARANI,² FRANCO LAGHI-PASINI,^{*,2,3} ALESSANDRA CAMURRI,^{*,†}
PIER LEOPOLDO CAPECCHI,^{*} MASSIMO MACCHERINI,[‡] FRANCESCO DICIOLLA,[‡]
LINDA CECCATELLI,^{*} PIETRO ENEA LAZZERINI,^{*} CANAN ULOUGLU,[§]
FLAMINIO CATTABENI,[†] PIER ANDREA BOREA,² AND MARIA P. ABBRACCHIO^{†,2}

Department of Clinical and Experimental Medicine, Institute of Pharmacology and Interdisciplinary Centre for the Study of Inflammation, University of Ferrara, Ferrara, Italy; ^{*}Department of Clinical Medicine and Immunological Sciences, Clinical Immunology Division, University of Siena, Siena, Italy; [†]Department of Pharmacological Sciences, University of Milano, Milano, Italy; [‡]Department of Surgery and Bioengineering, Section of Thoracic and Cardiovascular Surgery, University of Siena, Siena Italy; and [§]Department of Pharmacology, Gazi University, Medical Faculty, Ankara, Turkey

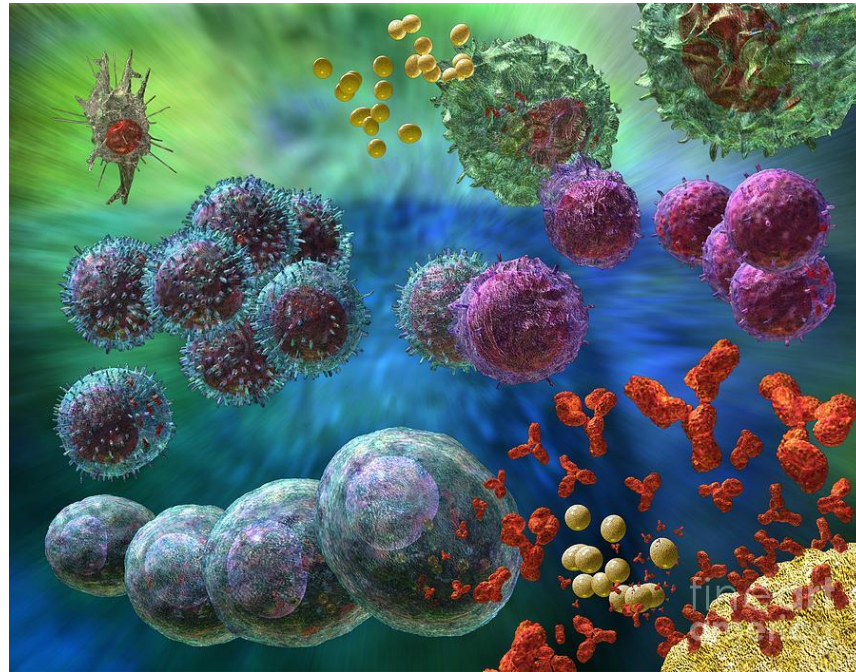
Longitudinal analysis of A_{2A}AR binding parameters in lymphocytes from CHF patients



A_{2A}ARs are increased in CHF patients.

Normalization of A_{2A}AR up-regulation in CHF patients after cardiac transplantation is present.

Adenosine Receptors in Pathological Disorders of Immune System



Adenosine Receptors in Rheumatoid Arthritis

Arthritis
& Rheumatism

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 60, No. 10, October 2009, pp 2880-2891
DOI 10.1002/art.24794
© 2009, American College of Rheumatology

Normalization of A_{2A} and A_3 Adenosine Receptor
Up-Regulation in Rheumatoid Arthritis Patients by Treatment
With Anti-Tumor Necrosis Factor α but Not Methotrexate

Katia Varani, Alfonso Massara, Fabrizio Vincenzi, Alice Tosi, Melissa Padovan,
Francesco Trotta, and Pier Andrea Borea

Varani et al. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:R197
<http://arthritis-research.com/content/13/6/R197>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

A_{2A} and A_3 adenosine receptor expression in
rheumatoid arthritis: upregulation, inverse
correlation with disease activity score and
suppression of inflammatory cytokine and
metalloproteinase release

Katia Varani¹, Melissa Padovan², Fabrizio Vincenzi¹, Martina Targa¹, Francesco Trotta², Marcello Govoni² and
Pier Andrea Borea^{1*}

OPEN ACCESS Freely available online



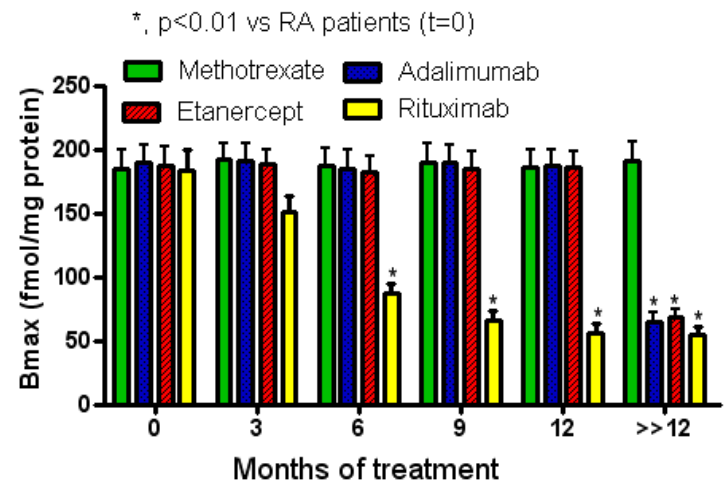
A_{2A} Adenosine Receptors Are Differentially Modulated
by Pharmacological Treatments in Rheumatoid Arthritis
Patients and Their Stimulation Ameliorates Adjuvant-
Induced Arthritis in Rats

Fabrizio Vincenzi¹, Melissa Padovan², Martina Targa¹, Carmen Corciulo¹, Sarah Giacuzzo²,
Stefania Merighi¹, Stefania Gessi¹, Marcello Govoni², Pier Andrea Borea¹, Katia Varani^{1*}

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Section, University of Ferrara, Ferrara, Italy, ²Department of Clinical and Experimental Medicine,
Rheumatology Section, University of Ferrara, Ferrara, Italy

A_{2A} and A_3 AR upregulation is
directly correlated with DAS.

Rituximab (anti-CD20 drug)
treatment normalizes the A_{2A} AR
density earlier than Adalimumab
or Etanercept (anti- TNF α agents).



Adenosine Receptors in Chronic Inflammatory Disorders

Autoimmunity Reviews 10 (2010) 61–64



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



Review

The role of adenosine receptors in rheumatoid arthritis

Katia Varani^{a,1}, Melissa Padovan^{b,*1}, Marcello Govoni^b, Fabrizio Vincenzi^a,
Francesco Trotta^b, Pier Andrea Borea^a

Bortoluzzi et al. *Arthritis Research & Therapy* (2016) 18:192
DOI 10.1186/s13075-016-1089-8

Arthritis Research & Therapy

RESEARCH ARTICLE

Open Access



A_{2A} adenosine receptor upregulation correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus

Alessandra Bortoluzzi^{1*}, Fabrizio Vincenzi², Marcello Govoni¹, Melissa Padovan¹, Annalisa Ravani²,
Pier Andrea Borea² and Katia Varani²



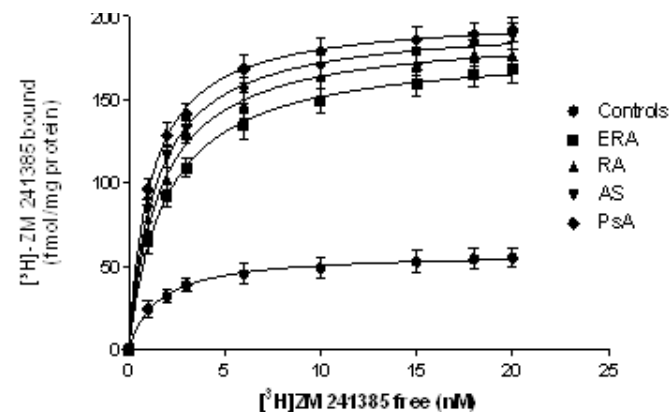
International Journal of
Molecular Sciences

Article

Role and Function of A_{2A} and A₃ Adenosine Receptors in Patients with Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis

Annalisa Ravani¹, Fabrizio Vincenzi¹, Alessandra Bortoluzzi², Melissa Padovan²,
Silvia Pasquini¹, Stefania Gessi¹, Stefania Merighi¹, Pier Andrea Borea¹, Marcello Govoni²
and Katia Varani^{1,*}

Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 697; doi:10.3390/ijms18040697



The anti-inflammatory response of A_{2A} ARs opens up a new perspective on the translational role of the A_{2A} AR agonists in the pharmacological treatment of chronic inflammatory diseases.

Adenosine Receptors in COPD patients

AJRCCM, 173, 398-406, 2006

AMERICAN JOURNAL OF
Respiratory and
Critical Care Medicine®
ATS

Alteration of Adenosine Receptors in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Katia Varani*, Gaetano Caramori*, Fabrizio Vincenzi, Ian Adcock, Paolo Casolari, Edward Leung, Stephen MacLennan, Stefania Gessi, Silvana Morello, Peter J. Barnes, Kazuhiro Ito, Kian Fan Chung, Giorgio Cavallasco, Gianfranco Azzena, Alberto Papi*, and Pier Andrea Borea*

Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Section, and Department of Clinical and Experimental Medicine, Respiratory Disease Section, and Department of Surgical Sciences, Thoracic Surgery Section, University of Ferrara, Ferrara, Italy; King Pharmaceuticals, Cary, North Carolina; and Airway Disease Section, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, United Kingdom

FASEB J, 4:1192-1204, 2010

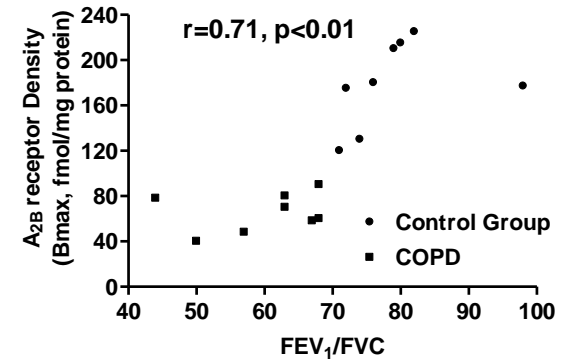
The FASEB Journal • Research Communication

Oxidative/nitrosative stress selectively altered A_{2B} adenosine receptors in chronic obstructive pulmonary disease

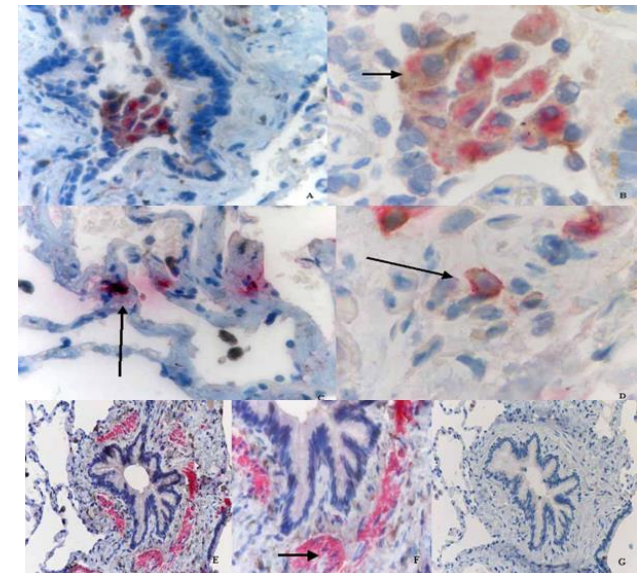
Katia Varani,*¹ Gaetano Caramori,*^{1,†} Fabrizio Vincenzi,* Alice Tosi,* Adam Barczyk,[‡] Marco Contoli,[†] Paolo Casolari,[†] Massimo Triggiani,^{||} Trevor Hansel,[¶] Edward Leung,[§] Stephen MacLennan,[§] Peter J. Barnes,[¶] Kian Fan Chung,[¶] Ian Adcock,[¶] Alberto Papi,^{†,1} and Pier Andrea Borea*^{1,2}

A_{2B} ARs are reduced in COPD patients via oxidative and nitrosative stress pathways and correlate with FEV₁/FVC ratio.

Correlation between A_{2A} A_{2B} A₃ ARs and forced expiratory volume in one second (FEV₁)/forced vital capacity (FVC)



Immunolocalization of A_{2B} ARs in lungs of COPD patients



Adenosine Receptors and Caffeine



Caffeine Intake and Adenosine Receptors



Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart
Association®
Learn and Live™

Caffeine Alters A_{2A} Adenosine Receptors and Their Function in Human Platelets

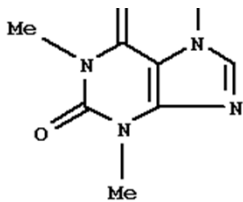
Katia Varani, Francesco Portaluppi, Stefania Merighi, Ennio Ongini, Luiz Belardinelli and Pier Andrea Borea

Circulation 1999;99;2499-2502

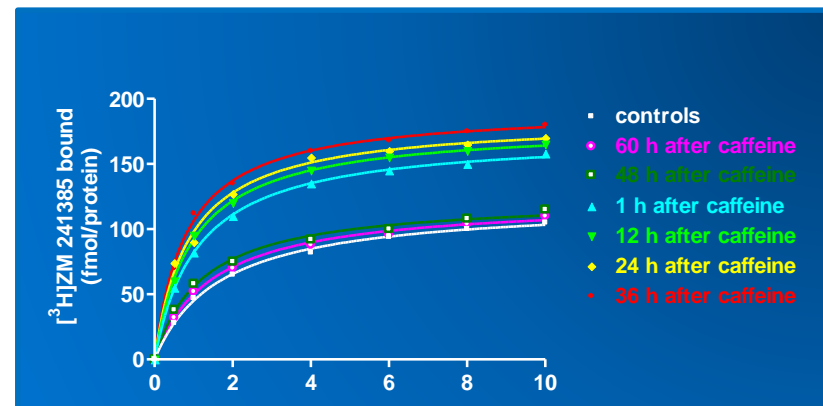
Dose and Time Effects of Caffeine Intake on Human Platelet Adenosine A_{2A} Receptors : Functional and Biochemical Aspects

Katia Varani, Francesco Portaluppi, Stefania Gessi, Stefania Merighi, Ennio Ongini, Luiz Belardinelli and Pier Andrea Borea

Circulation 2000;102;285-289



Caffeine modulates A_{2A}AR density and functionality in human platelets.



Caffeine Intake and Adenosine Receptors



CMLS Cellular and Molecular Life Sciences

CMLS, 2005; 62:2350-2358

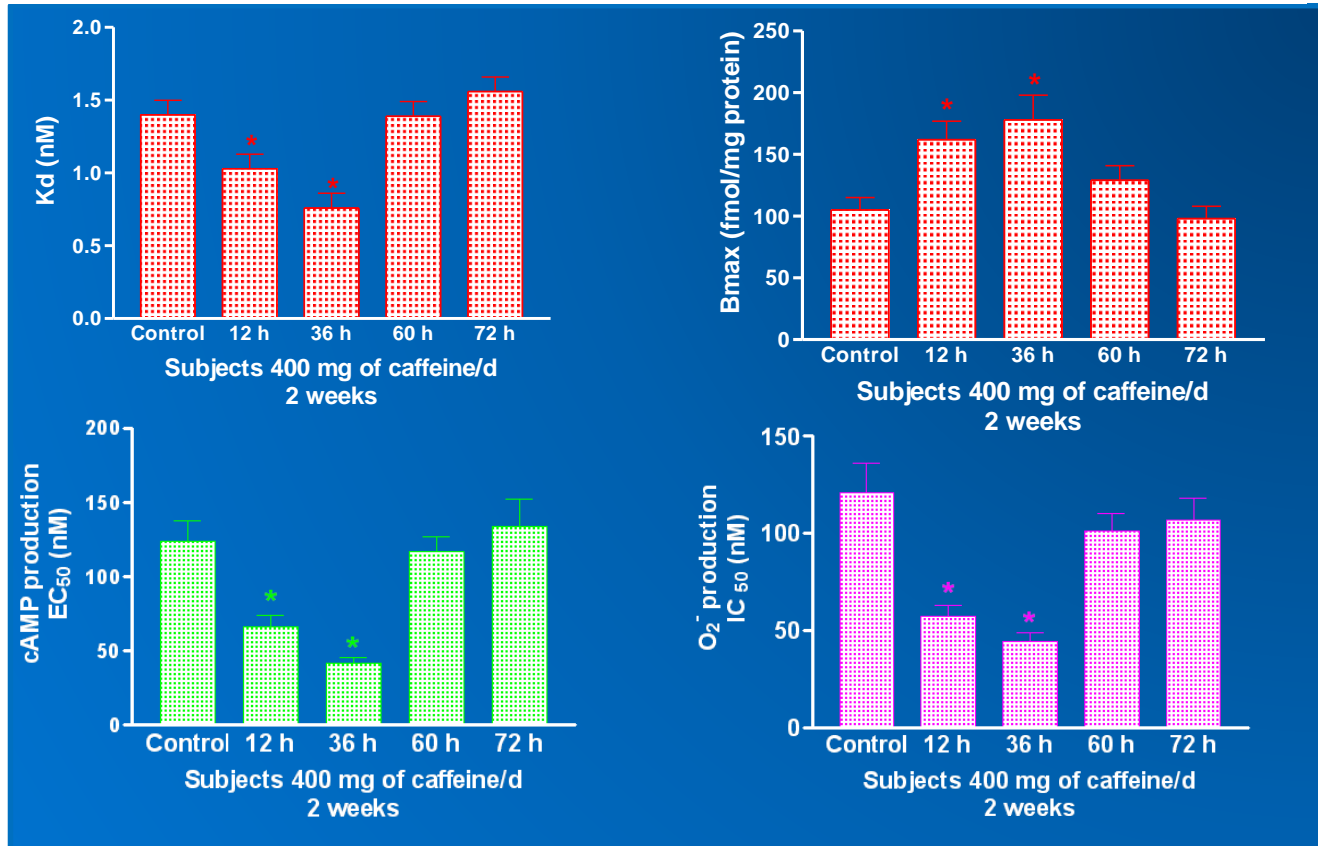
Caffeine intake induces an alteration in human neutrophil A_{2A} adenosine receptors

K. Varani^a, F. Portaluppi^a, S. Gessi^a, S. Merighi^a, F. Vincenzi^a, E. Cattabriga^a, A. Dalpiaz^a, F. Bortolotti^a, L. Belardinelli^b and P. A. Borea^{a*}

Caffeine increases A_{2A} AR density dependent on both dose and duration of the treatment.

Caffeine increases cAMP levels and reduces O_2^- production suggesting its anti-inflammatory effects.

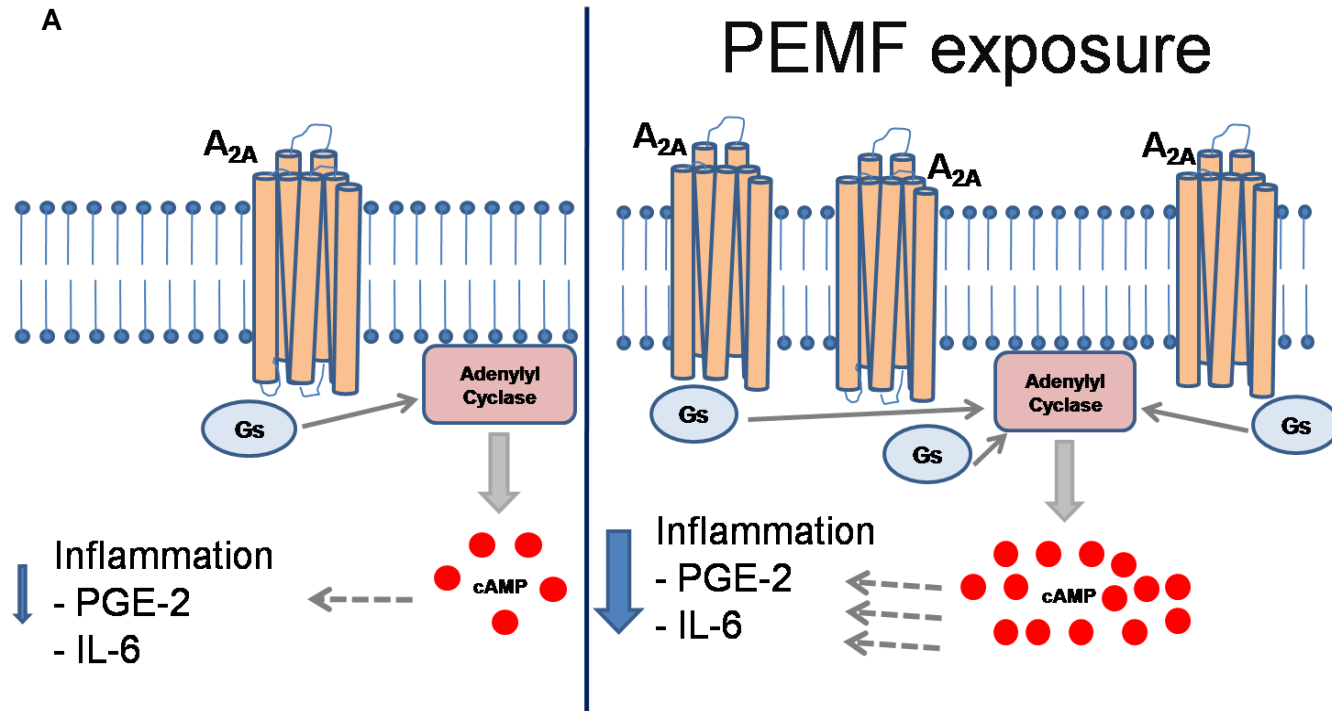
CAFFEINE intake mediates a temporary upregulation of A_{2A} ARs and alters their functional responses suggesting a contribution by which this xanthine could exert an anti-inflammatory role



Adenosine Receptors and Pulsed Electromagnetic fields (PEMFs)



PEMFs and A_{2A} ARs mediate a significant reduction of the inflammatory status



PEMFs determine an increase of A_{2A} ARs that mediate a potentiation of the anti-inflammatory effects via interaction with endogenous agonist such as adenosine.

The biophysical modulation via PEMFs on A_{2A} ARs might have a relevant therapeutic potential for the treatment of joint inflammatory diseases.

■ A_{2A} Adenosine Receptors

