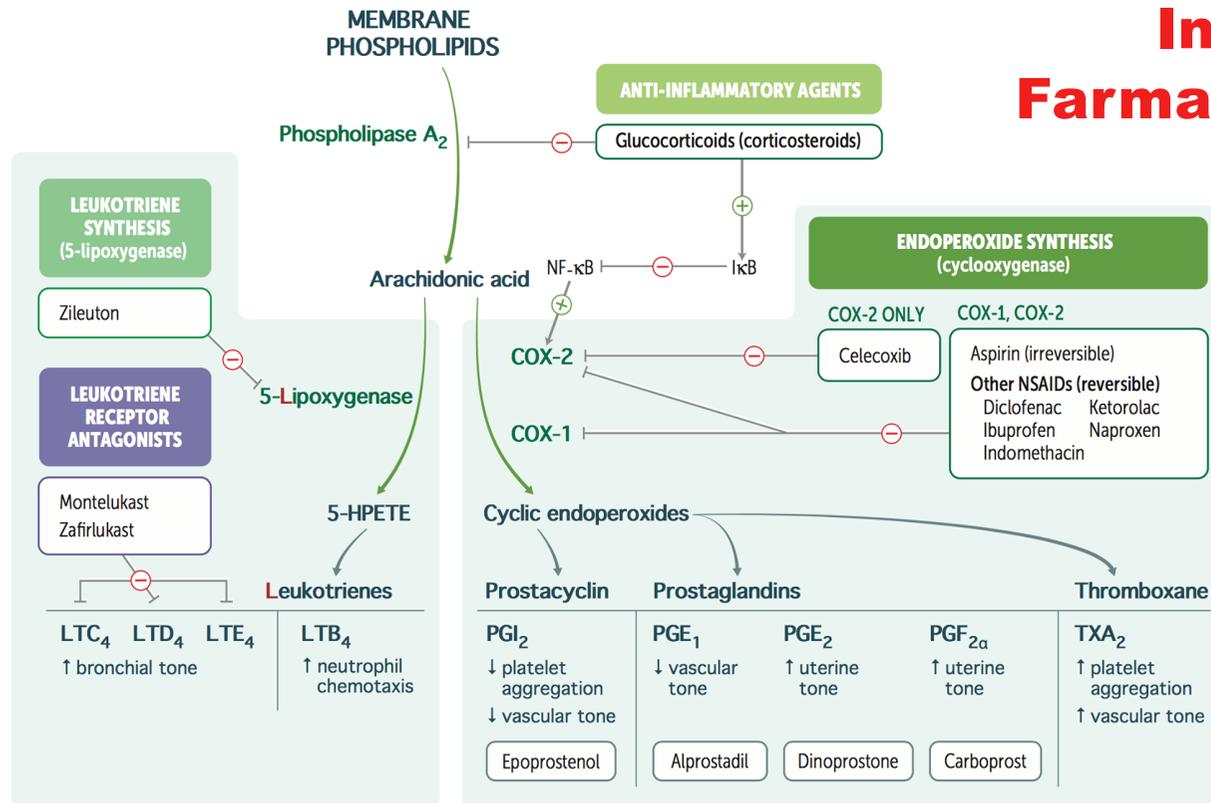


## Arachidonic acid pathways



# Infiammazione & Farmaci anti-infiammatori

LTB<sub>4</sub> is a **neutrophil** chemotactic agent.

PGI<sub>2</sub> inhibits platelet aggregation and promotes vasodilation.

**Neutrophils** arrive “B4” others.

**Platelet-Gathering Inhibitor.**

Maurizio Romano, PhD  
 Dipartimento di Scienze della Vita  
 Edificio R – Stanza 219  
<http://tinyurl.com/edificior>  
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste  
 Via A. Valerio, 28  
 Tel: 040-3757316  
 e-mail: [mromano@units.it](mailto:mromano@units.it)

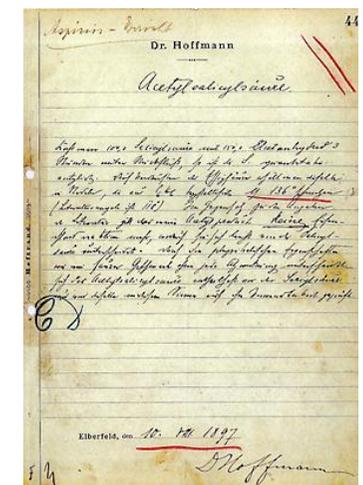
**Farmaci Anti-  
infiammatori  
Non Steroidei**

**NSAIDs –  
nonsteroidal  
anti-inflammatory  
drugs**

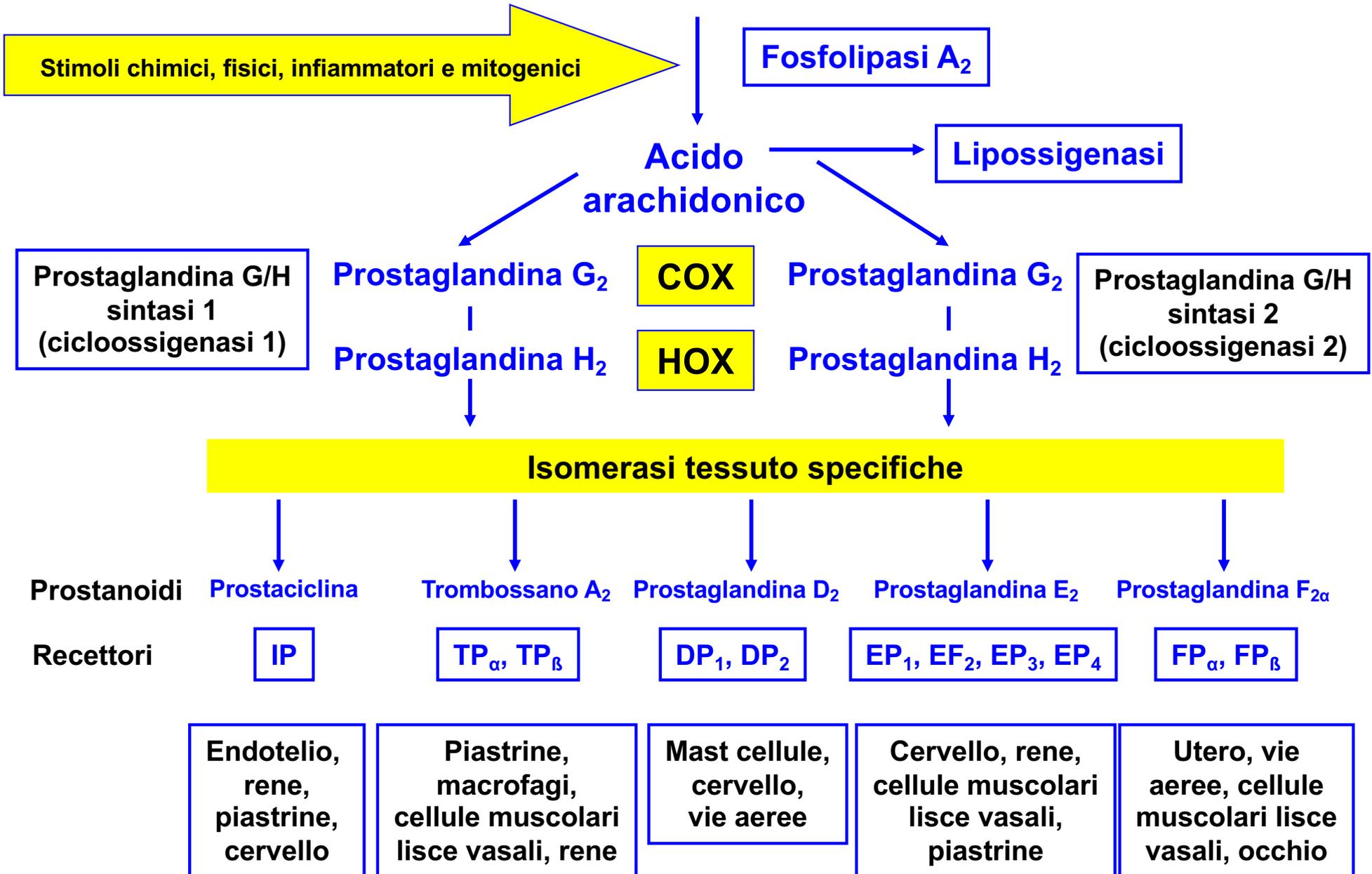


# FANS

- Uso corteccia e foglie di salice per alleviare la febbre: Ippocrate (460 AC)
- 1763 Documentata - 1763: rev. Edmund Stone.
- Proprietà simili: **Regina dei prati** (*Spiraea ulmaria*), da cui deriva il nome **aspirina**.
- 1829 cristallizzata Salicina da Leroux
- 1836 Pina ha isolato l'acido salicilico.
- 1859 Kolbe sintetizza l'acido salicilico
- 1874 produzione industrialmente.
- Indicazioni: febbre reumatica, gotta, antipiretico.
- 1899 Hoffmann (chimico Bayer), pensò di migliorare il profilo di effetti avversi dell'acido salicilico. Riuscì nel suo intento mediante acetilazione.
- Bayer ha iniziato a provare l'acido acetilsalicilico negli animali dal 1899 – la prima volta che un farmaco è stato studiato sugli animali in un contesto industriale – e ha poi proceduto con studi sull'uomo e con la commercializzazione dell'aspirina.
- **1971 Vane propone che gli effetti terapeutici e tossici dei FANS siano mediati dall'inibizione della cicloossigenasi (COX) enzima chiave nella sintesi delle prostaglandine**
- 1991 scoperta esistenza due isoforme di COX (COX-1 e la COX-2).
- 2002 COX-3 enzima codificato dal gene PTGS1 (COX1), ma non è funzionale negli esseri umani.

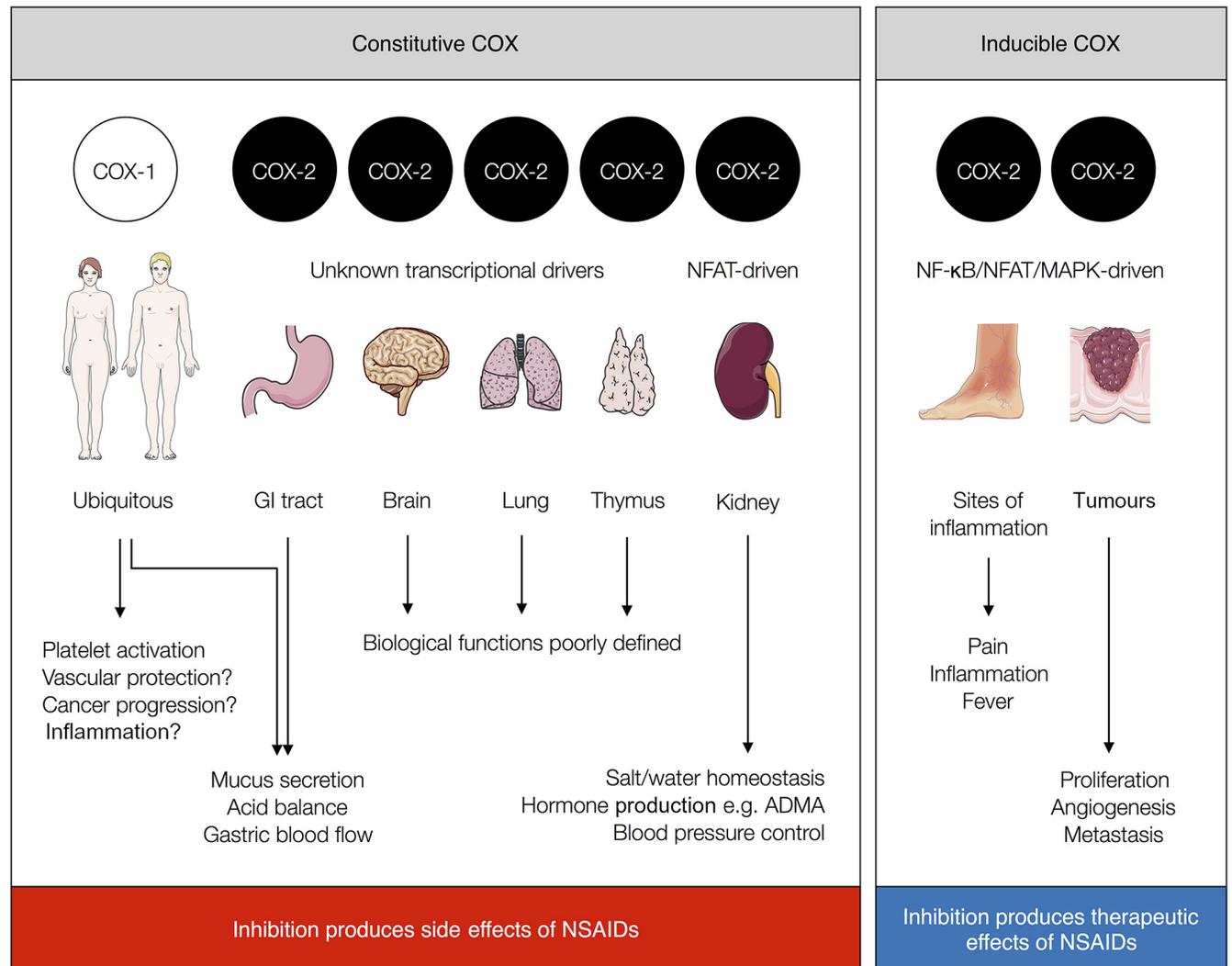


# Membrana fosfolipidica



# COX tra fisiologia & patologia

	COX I	COX II
Espressione	Costitutiva	Inducibile
Funzioni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controllo delle funzioni cellulari</li> <li>• Piastrine</li> <li>• Stomaco</li> <li>• Rene</li> <li>• Endotelio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processi infiammatori</li> <li>• Macrofagi</li> <li>• Leucociti</li> <li>• Fibroblasti</li> <li>• Endotelio</li> <li>• Apoptosi in cellule tumorali</li> </ul>
Inibizione	FANS	FANS glucocorticoidi



- ❖ **Cox-1**: espressa costitutivamente in tutti i tessuti.
- ❖ **Cox-1** partecipa all'inizio dell'infiammazione e in particolare, nello stomaco, alla secrezione del muco
- ❖ **Cox-2 - forma inducibile**: viene espressa in risposta a vari stimoli Prostaglandine, LPS, TNF-α
- ❖ **Cox-2 - forma costitutiva**: cervello, macula densa dei reni, testicolo, pareti vasali

# Meccanismi di azione dei FANS

- **COX** lega **FANS** su un residuo di arginina (**Arg 120**) => inibizione del farmaco da blocco del sito attivo dell'enzima (in realtà, enzima è bifunzionale e ha due siti attivi, uno che trasforma acido in PGG2 ed un altro che trasforma quest'ultimo in PGH2) =>>>> i FANS inibiscono solo il primo dei due siti.
- **Inibizione competitiva reversibile**
- **Eccezione: aspirina lega Serina 530 con un legame irreversibile.**
- **Effetto dura anche dopo eliminazione del farmaco, finchè non sintetizzato nuovo enzima.**
- **FANS possono essere suddivisi sulla base della loro selettività alla COX**

COX selettiva

COX-1

COX-1 + COX-2

COX-2

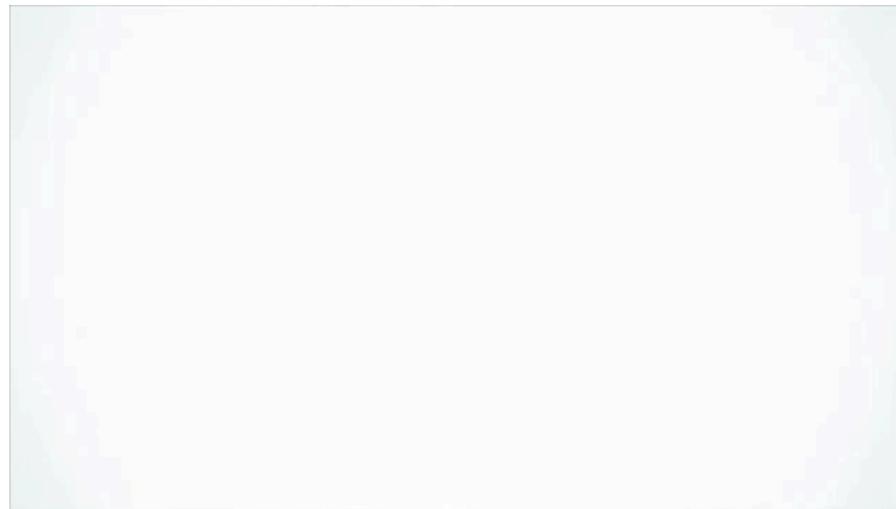
Farmaco

Aspirina, piroxicam, ibuprofene

Diclofenac, naprossene, paracetamolo

Nimesulide, celecoxib, etoricoxib

<https://youtu.be/VY7xPVZc5Xs>



# AZIONI FARMACOLOGICHE dei FANS I

- **Effetti infiammatori**

*modificazione della risposta infiammatoria*

- **Effetti analgesici**

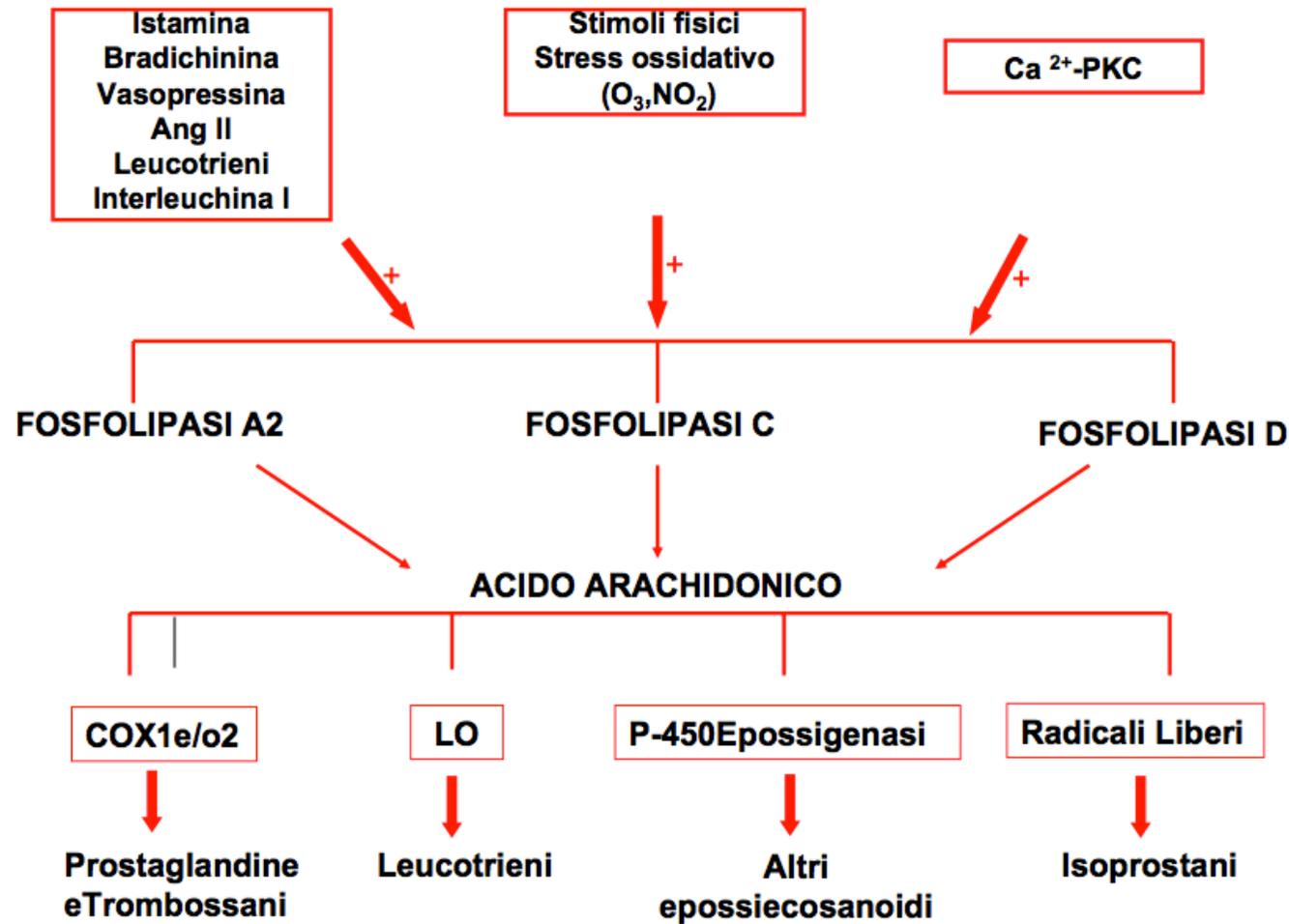
*riduzione di certe forme di dolore*

- **Effetti antipiretici**

*abbassamento della temperatura corporea*

## Effetto anti-infiammatorio

- Attraverso inibizione COX =>> inibita sintesi di prostaglandine, prostaciline e trombossani ==> diminuzione della vasodilatazione, edema e dolore



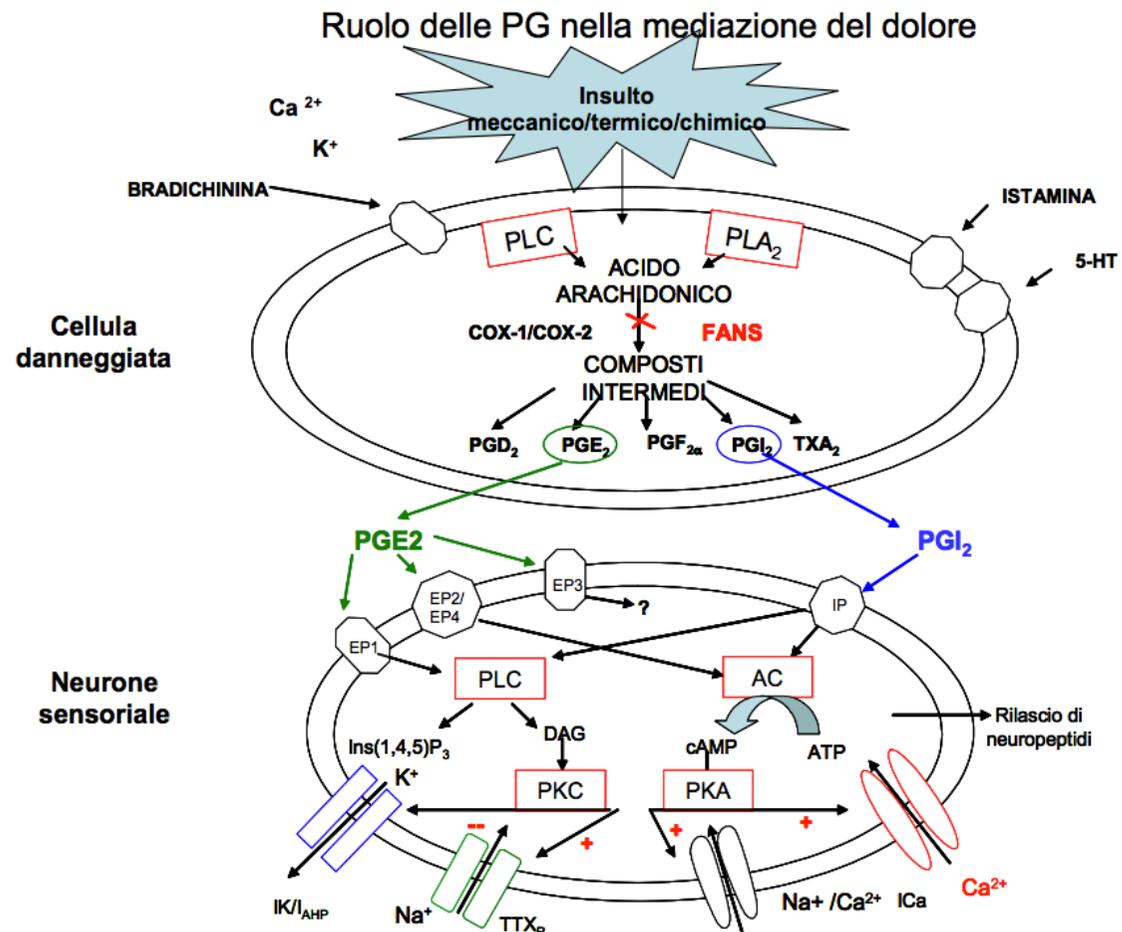
# Effetto analgesico

SENSIBILIZZAZIONE NOCICETTORI  
A STIMOLI MECCANICI E CHIMICI  
(ISTAMINA, BRADICHININA, SOSTANZA P)

DOLORE

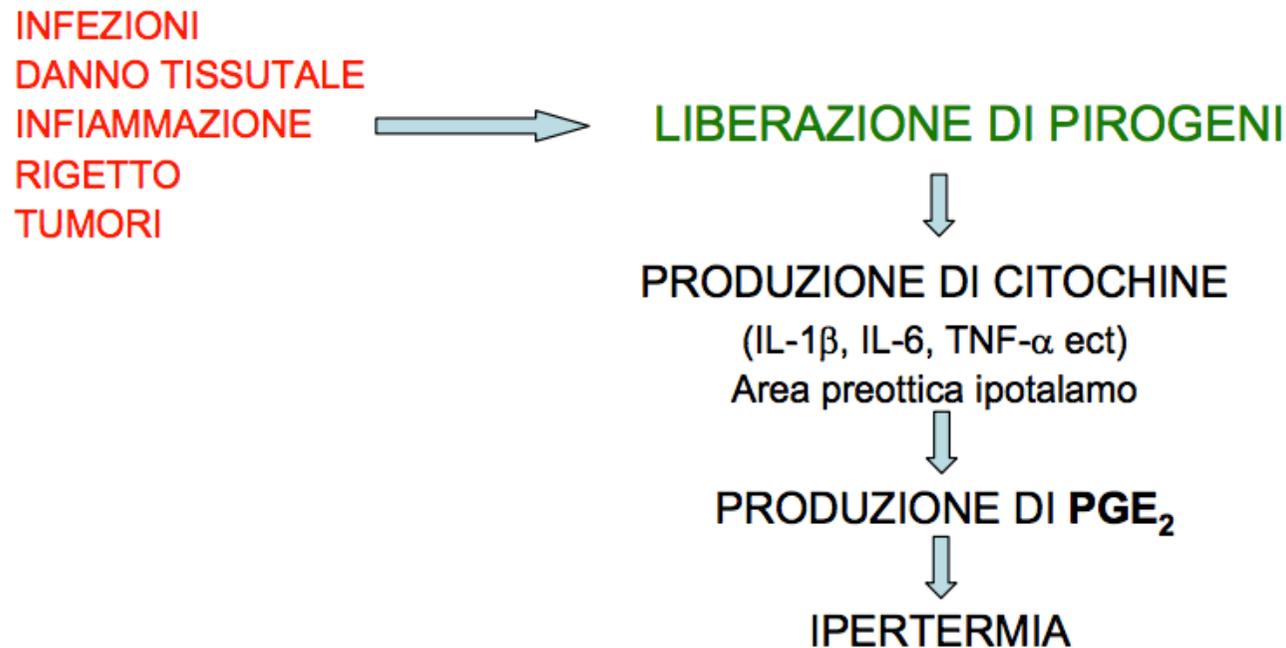
PGE<sub>2</sub>

- Prostaglandine (PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>) sensibilizzano i nocicettori a stimoli meccanici e chimici o a mediatori infiammatori (bradichinina).
- FANS attivi nel dolore di bassa e media intensità. In particolare, in condizioni in cui l'infiammazione ha causato la sensibilizzazione dei nocicettori a stimoli meccanici e chimici normalmente subliminali.
- Dolore viscerale (con eccezione del dolore mestruale) **NON** viene in genere alleviato.



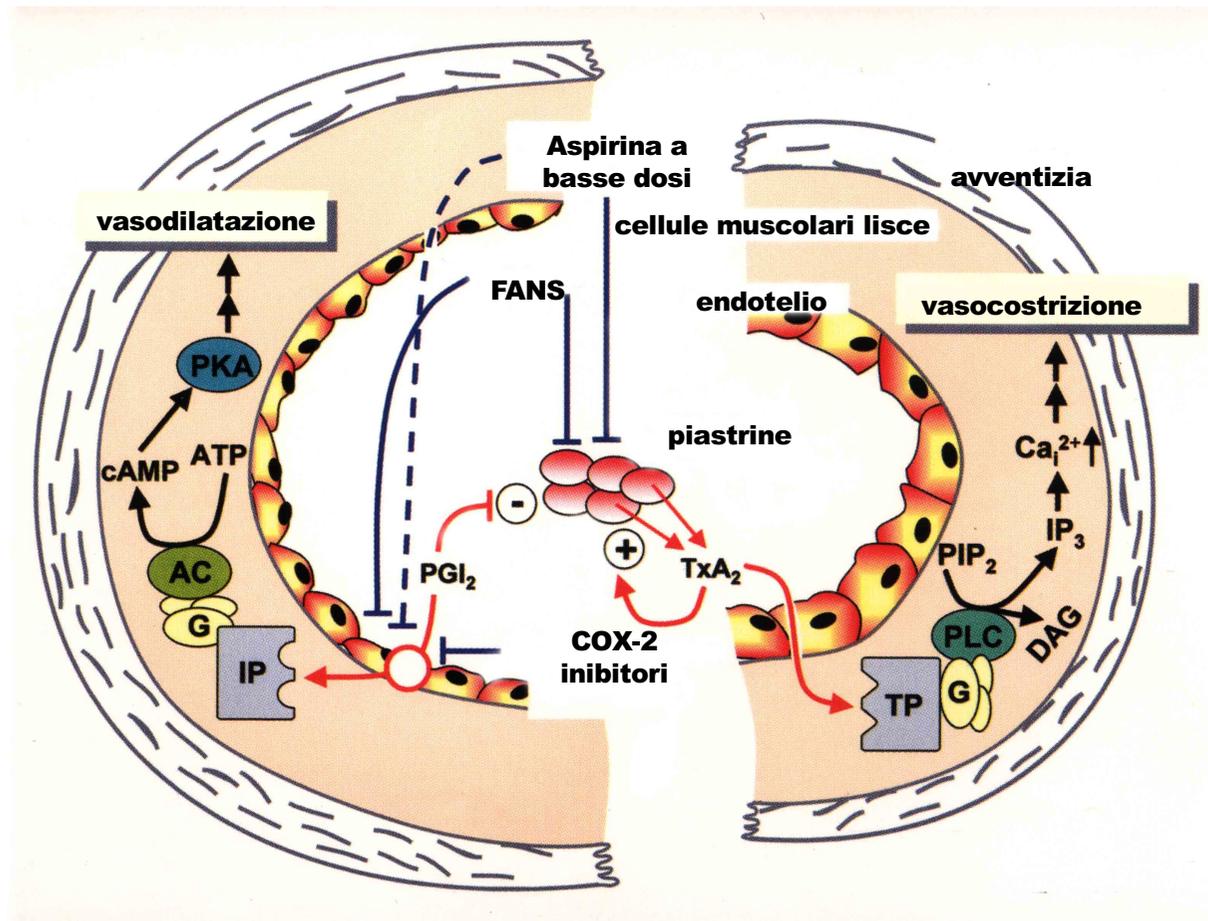
## Effetto anti-piretico

- In seguito a vari stimoli e alla liberazione di pirogeni, si ha la produzione di citochine IL-1 $\beta$ , IL-6, INF- $\alpha$ , INF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ .
- le citochine inducono la sintesi di PGE<sub>2</sub> negli organi circumventricolari e nell'area preottica ipotalamica.
- la PGE<sub>2</sub>, mediante l' aumento di cAMP, stimola ipotalamo a elevare la temperatura corporea.
- **FANS inibiscono la risposta ipotalamica inibendo al sintesi di prostaglandine**



# Effetto anti-aggregazione piastrinica

- **Piastrine esprimono solo COX-1**
- **FANS tradizionali causano allungamento del tempo di sanguinamento**
- **Coxib non interferiscono con la funzione piastrinica**
- **Azione antiaggregante:** attraverso inibizione della sintesi di trombossano a livello piastrinico; l'azione antiaggregante è caratteristica particolare dell'aspirina.



# AZIONI FARMACOLOGICHE

- **INDOMETACINA, & PIROXICAM** **fortemente antiinfiammatori**
- **NAPROXENE, NABUMETONE & IBUPROFENE** **moderatamente antiinfiammatori**
- **PARACETAMOLO** **no antiinfiammatorio**
- **ASPIRINA** **ha altre attività farmacologiche**

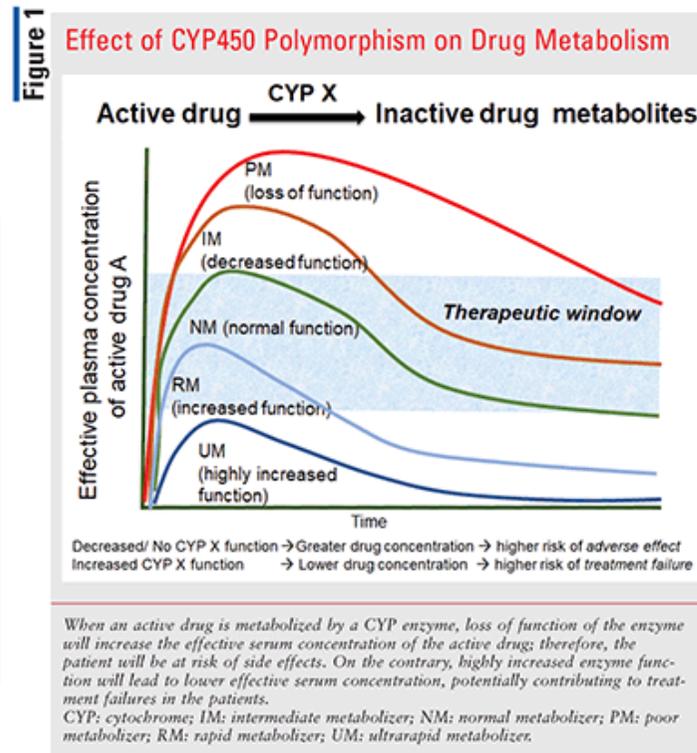
	<b>Antinfiammat.</b>	<b>Antidolorif.</b>	<b>Antifebbre</b>	<b>Eff. collaterali</b>
<b>Aspirina</b>	**	**	**	***
<b>Celecoxib</b>	**	**		****
<b>Diclofenac</b>	**	***		**
<b>Ibuprofene</b>	***	***		**
<b>Indometacina</b>	****	**		****
<b>Ketoprofene</b>	***	***	*	****
<b>Naprossene</b>	***	***	*	***
<b>Nimesulide</b>	***	****	**	****
<b>Paracetamolo</b>	*	***	****	**
<b>Piroxicam</b>	***	***		****

# Variabilità della risposta alle terapie con FANS

- ❖ Esistono diverse varianti alleliche del **CYP2C9**: le più comuni sono **CYP2C9\*2** (430C>T => R144C) e **CYP2C9\*3** (1075A>C => I359L) con una **frequenza allelica** nella popolazione **Caucasica** rispettivamente del **8-18%** e del **4-10%**.
- ❖ **Asiatici** e negli **Afro-Americani**: la frequenza di questi alleli è ridotta (**0.5-4%**).

## Correlazioni genotipo CYP2C9-fenotipo (frequenza Caucasici):

- Genotipo **\*1/\*1 (70%) => metabolizzatori estesi (EM)**.
- Genotipo **\*1/\*2 (16%) e \*1/\*3 (10%) => metabolizzatori intermedi (IM)**.
- Genotipo **\*2/\*2 (1%), \*2/\*3 (1%), \*3/\*3 (0.3%) => metabolizzatori lenti (PM)**



<https://www.uspharmacist.com/article/cyp2c9-polymorphism-and-use-of-oral-nonsteroidal-antiinflammatory-drugs>

## Farmacogenetica & FANS

- Esiste una variabilità individuale nelle risposte ai FANS
- Con eccezione dell'acido acetilsalicilico (aspirina), tutti i FANS sono metabolizzati in ampia misura dal CYP2C9.
- CYP2C9 rappresenta ~17% di tutti gli isoenzimi del sistema del CYP450.
- Per il CYP2C9 è stata dimostrata l'esistenza di polimorfismo genetico.

Substrati, inibitori, ed induttori del CYP2C9		
SUBSTRATI	INIBITORI	INDUTTORI
Fans: diclofenac, naproxene, piroxicam, ibuprofene, celecoxib Antidiabetici orali: glipizide, tolbutamide, glibenclamide Sartanici: irbesartan, losartan Anticoagulante orale: warfarina	Fluconazolo Ketoconazolo Metronidazolo Itraconazolo Ritanovir	Rifampicina

mod da: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

<https://drug-interactions.medicine.iu.edu/Home.aspx>

1. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA 2002;287: 1690-8.
2. Lindh JD, Lundgren S, Holm L et al. Several-fold increase in risk of overanticoagulation by CYP2C9 mutations. Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 540-50.

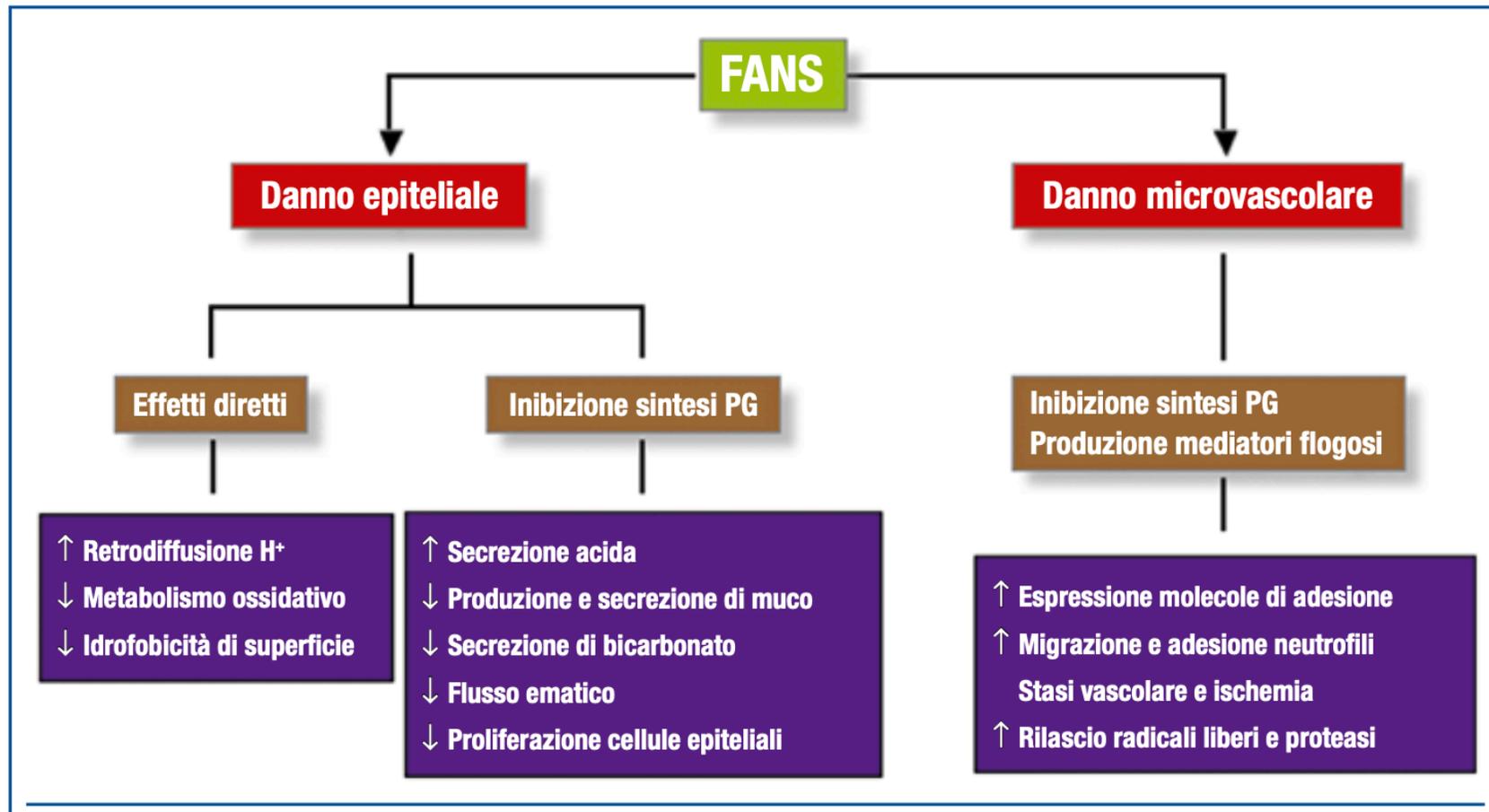
- **Due varianti alleliche CYP2C9** comuni rilevanti per il metabolismo della Warfarina:
  - **\*2** SNP ex 3 CGT>TGT Arg144Cys
  - **\*3** SNP ex 7 ATT>CTT Ile359Leu
- Rispetto all'allele wild type **\*1 (WT)**, **metabolizzano più lentamente i farmaci.**
- Gli individui con l'allele **CYP2C9\*3** metabolizzano alcuni FANS (ibuprofene, piroxicam, celecoxib, naprossene, flurbiprofene) più lentamente di individui che non presentano tale allele.
- **Omozigoti (CYP2C9\*3/CYP2C9\*3)**: riduzione risulta maggiore rispetto agli individui eterozigoti. Queste osservazioni potrebbero suggerire che tali individui necessitino di una dose inferiore di FANS per ottenere un effetto terapeutico.
- **Studio condotto in pazienti con emorragia digestiva da FANS (diclofenac, ibuprofene, naprossene, piroxicam o celecoxib). Rischio di emorragia:**

Pz *1/*3 vs *1/*1	13x
Pz *1/*2 vs *1/*1	4x
- **Warfarina:**
  - => **Pz non WT** richiedono dosi mediamente più basse Wf, rispetto ai pazienti WT.

## FANS: effetti collaterali

SISTEMA	MANIFESTAZIONI
GI (effetti collaterali diminuiti con farmaci selettivi per COX-2)	Dolore addominale Nausea Anoressia Erosioni gastriche/ulcere Anemia Emorragia GI Perforazione Diarrea
Renali	Ritenzione idro-salina Edema, peggioramento della funzione renale in pazienti renali/cardiaci e cirrotici Diminuita efficacia dei medicinali antiipertensivi Diminuita efficacia dei medicinali diuretici Diminuita escrezione di urati (soprattutto con aspirina) Ipokaliemia
SNC	Mal di testa Vertigini Sonnolenza Confusione Depressione Abbassamento della soglia convulsiva Iperventilazione (salicilati)Picco
Piastrine (effetti collaterali diminuiti con farmaci selettivi per COX-2)	Inibizione dell'attivazione piastrinica Propensione ai lividi Aumentato rischio di emorragia
Utero	Prolungamento della gestazione Inibizione del travaglio
Ipersensibilità	Rinite vasomotoria Edema angioneurotico Asma Orticaria Eruzioni Ipotensione Shock
Vascolare	Chiusura del dotto arterioso

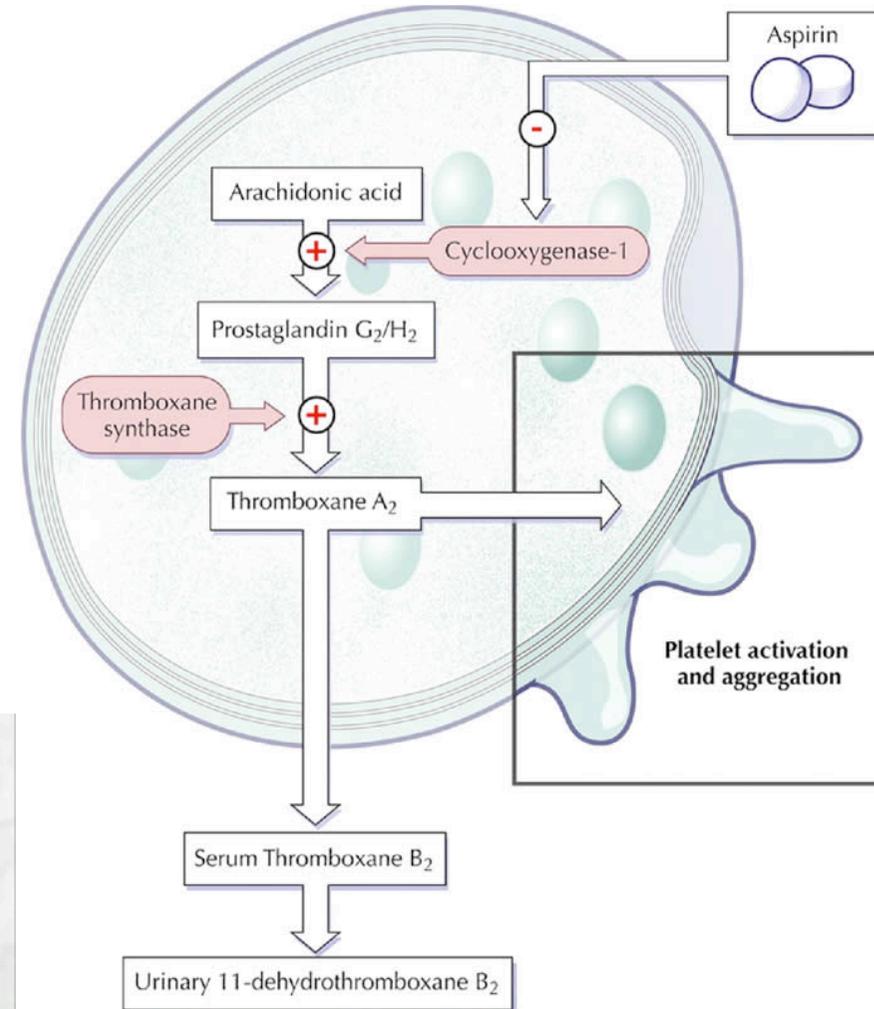
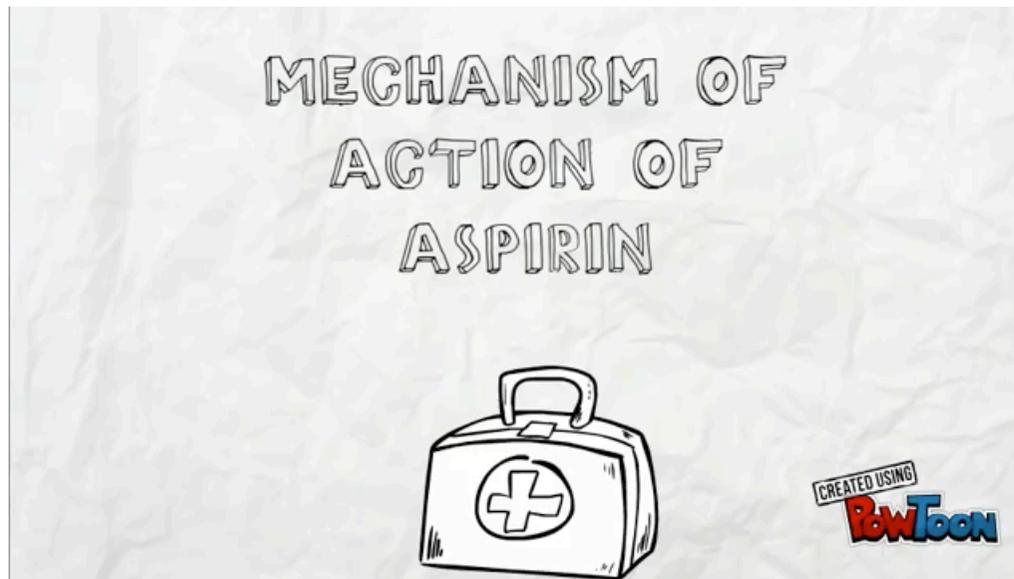
# Effetti collaterali dei FANS



## Effetti dell'aspirina

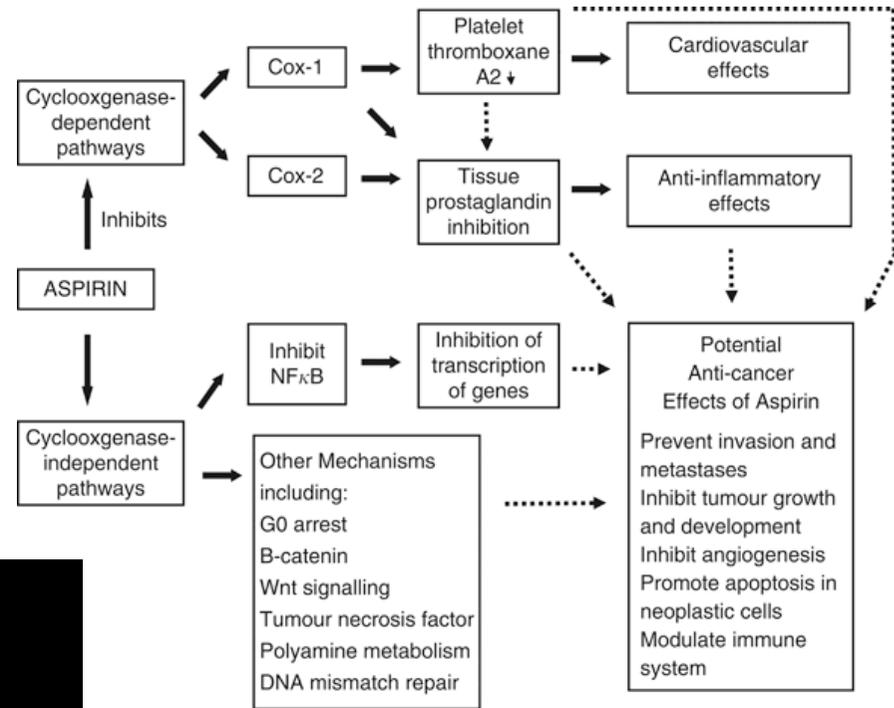
- **Aspirina è un COX-inibitore irreversibile:**  
acetila una serina del sito attivo  
Serina 530           COX-1  
Serina 516           COX-2
- **Aspirina blocca la COX piastrinica entro 1 ora dalla somministrazione orale.** Inibizione dura per intera vita della cellula, perché essa non rinnova l'enzima (parecchi giorni dopo una sola dose di aspirina)

<https://youtu.be/fUz3hd1yHRY>



# Effetti antitumorali dell'Aspirina

<https://youtu.be/WbEA6qvAUY4>

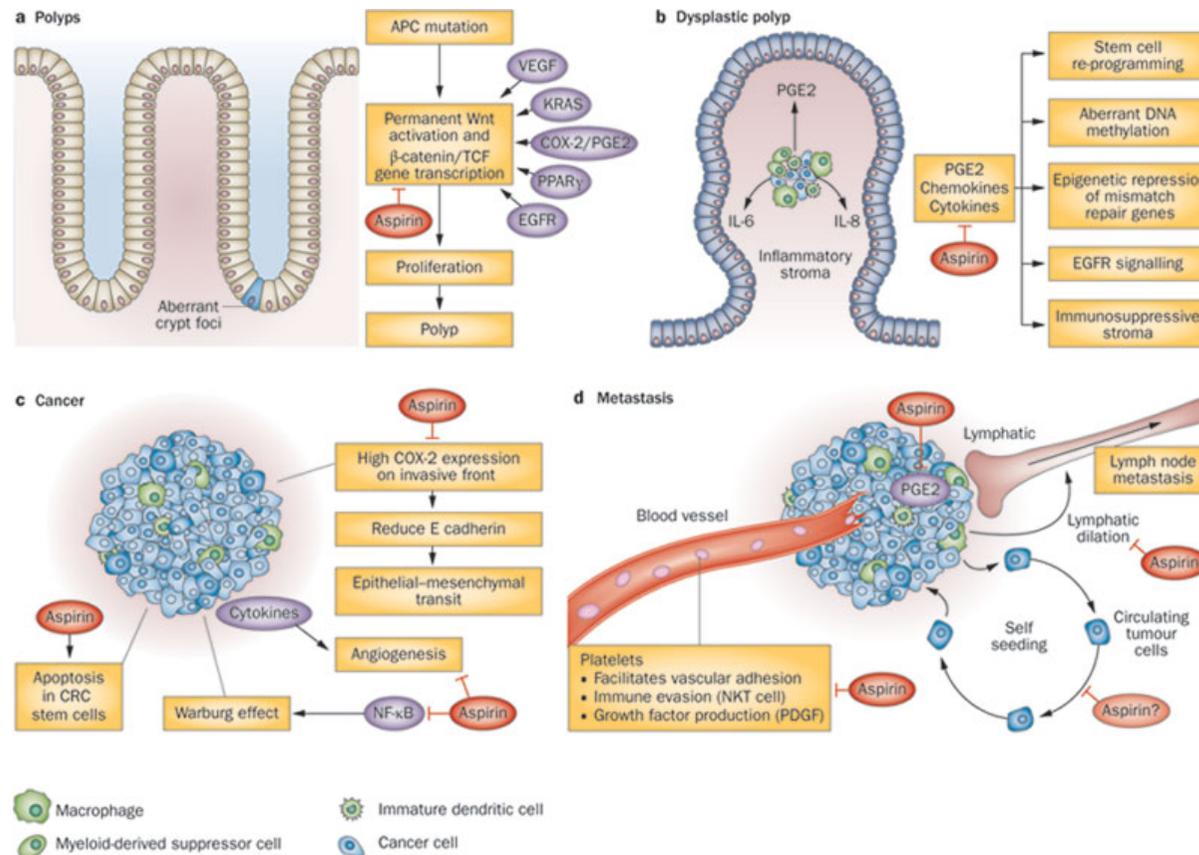


[https://youtu.be/l-6\\_wbOFFpww](https://youtu.be/l-6_wbOFFpww)



# FANS & Tumori

- ❖ **Infiammazione cronica è fattore di rischio per il cancro del colon retto.**
- ❖ **FANS riducono l'infiammazione inibendo la sintesi delle prostaglandine e sembrerebbero interferire con vie importanti per la carcinogenesi (proliferazione, apoptosi e angiogenesi).**
- ❖ **Uso di FANS di qualsiasi tipo per più di 4 giorni alla settimana per più di 4 anni =>> rischio più basso del 42% di sviluppare cancro del colon-retto.**
- ❖ **Presenza di polimorfismi del CYP2C9 o quelli dei geni della famiglia dell' UGT1A6 potrebbe influenzare effetto dei FANS e modificare il rischio di carcinoma coloretale.**

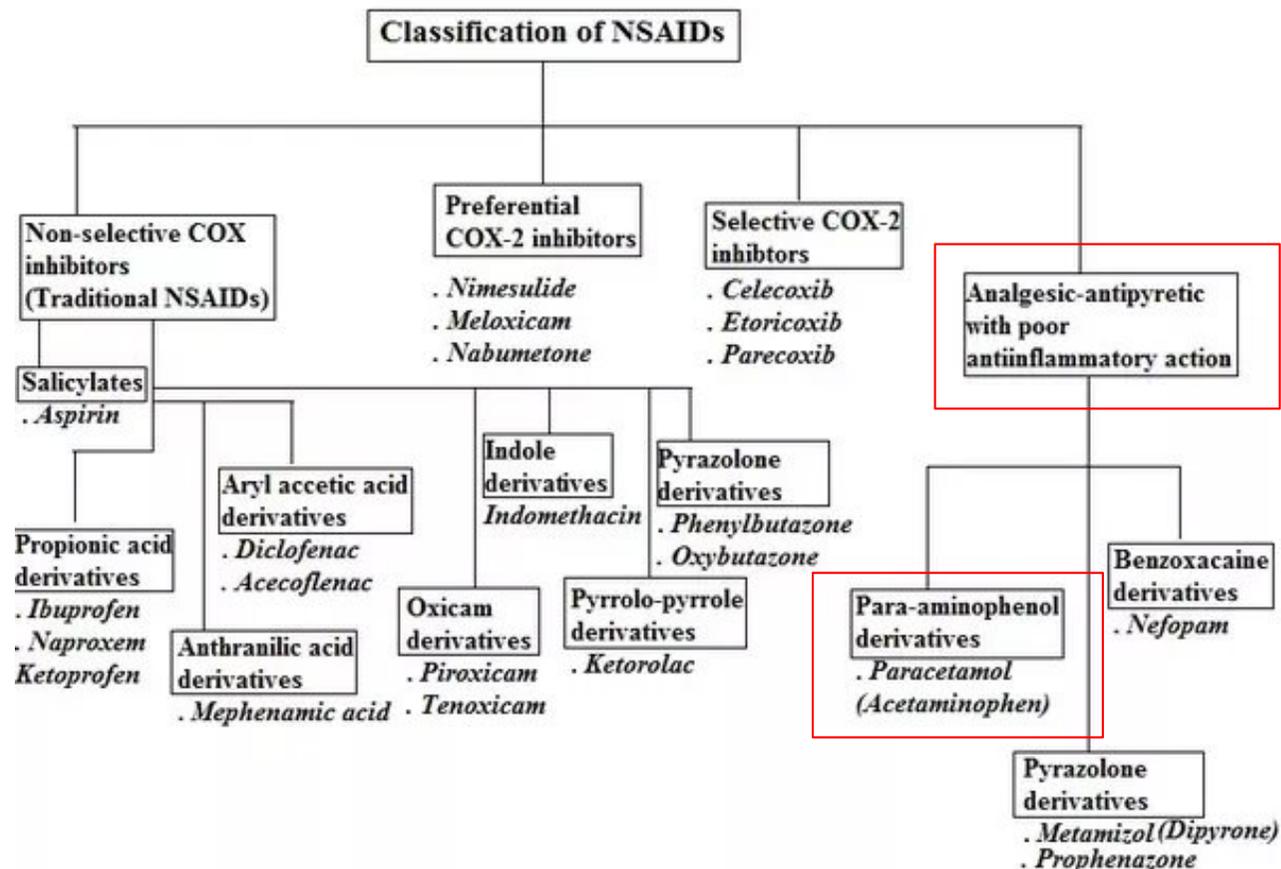


# **Azioni terapeutiche dell'Aspirina (Tumori e Malattie neurodegenerative)**

<https://youtu.be/2VsrAZdmsog>

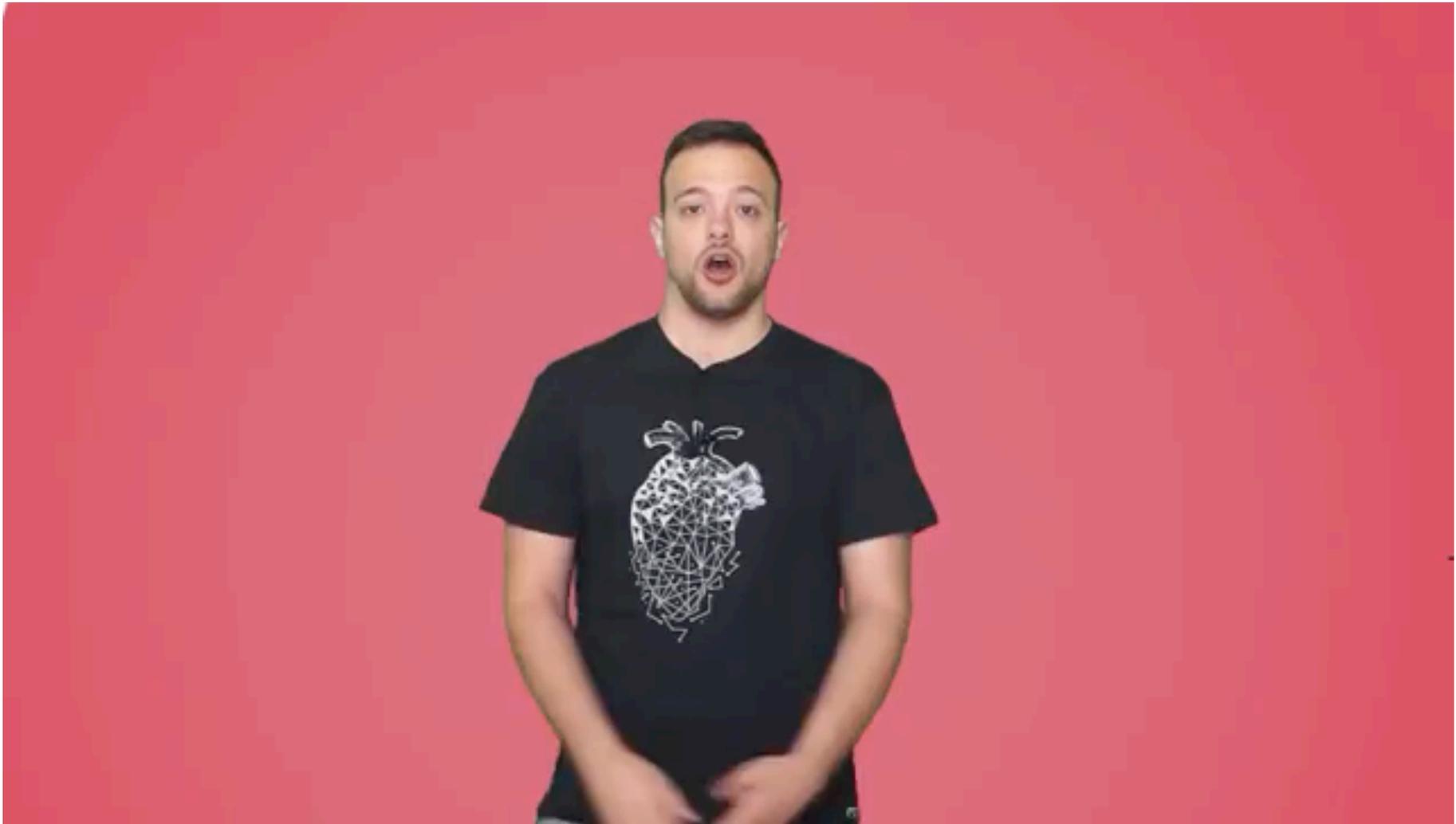
# Paracetamolo antipiretico ma non anti-infiammatorio

- ❖ Debole inibitore di COX-1, COX-2
- ❖ **Paracetamolo può inibire COX solo in assenza di perossido:** scarsa attività antinfiammatoria (nelle sedi di flogosi, ci sono alte concentrazioni di perossidi prodotte dai leucociti).
- ❖ **Paracetamolo:** farmaco di prima scelta nei pazienti con dolore ma che non necessitano di effetto antinfiammatorio.



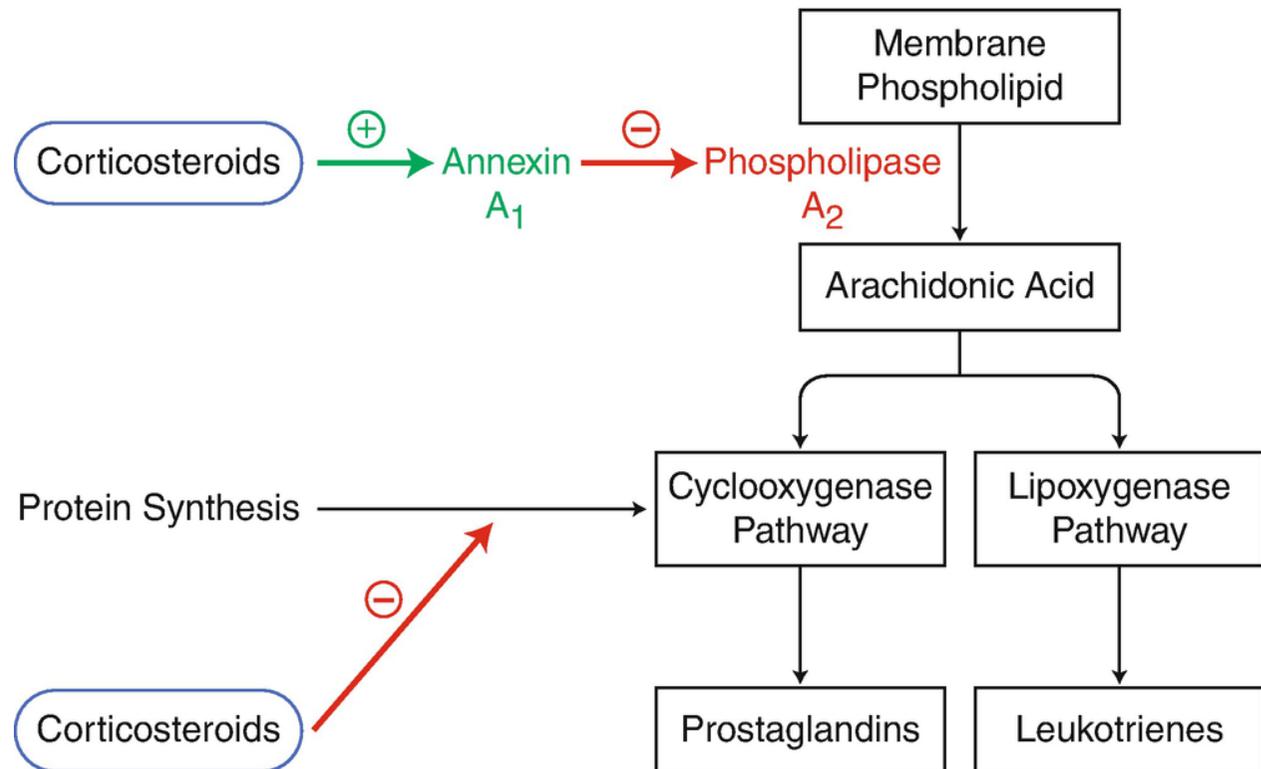
## FANS in video

<https://youtu.be/g0iliGpha3c>



# FARMACI CORTISONICI

## SAIDs – steroidal anti-inflammatory drugs



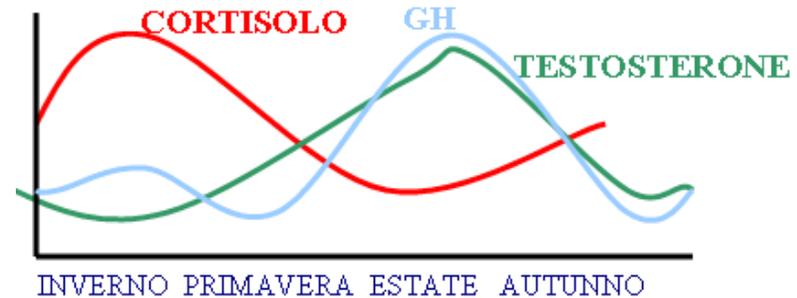
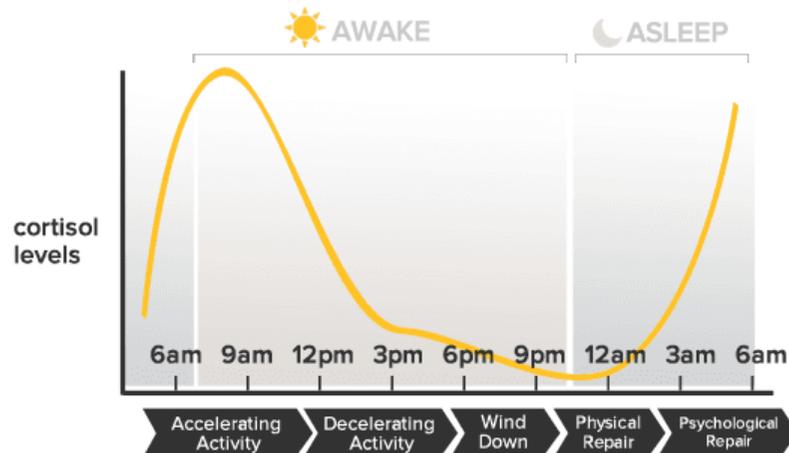
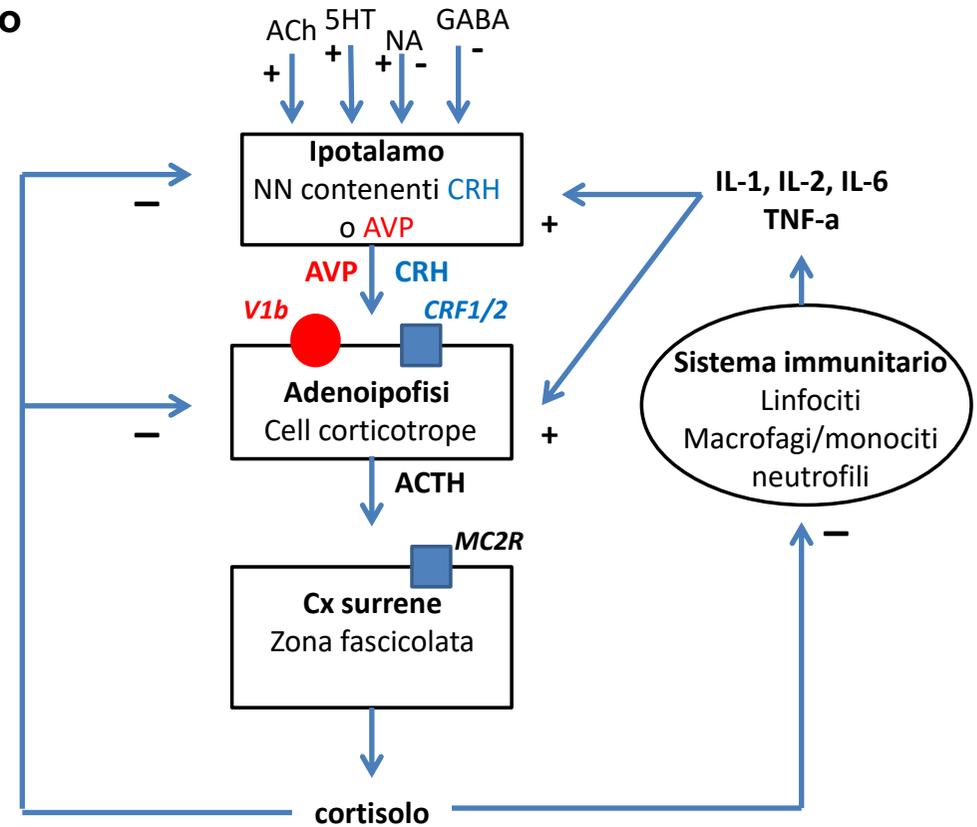
# CORTICOSTEROIDI

- Derivati steroidei del metabolismo del colesterolo
- Prodotti dalla corteccia surrenale

- **Steroidi surrenalici stimolano metabolismo:**

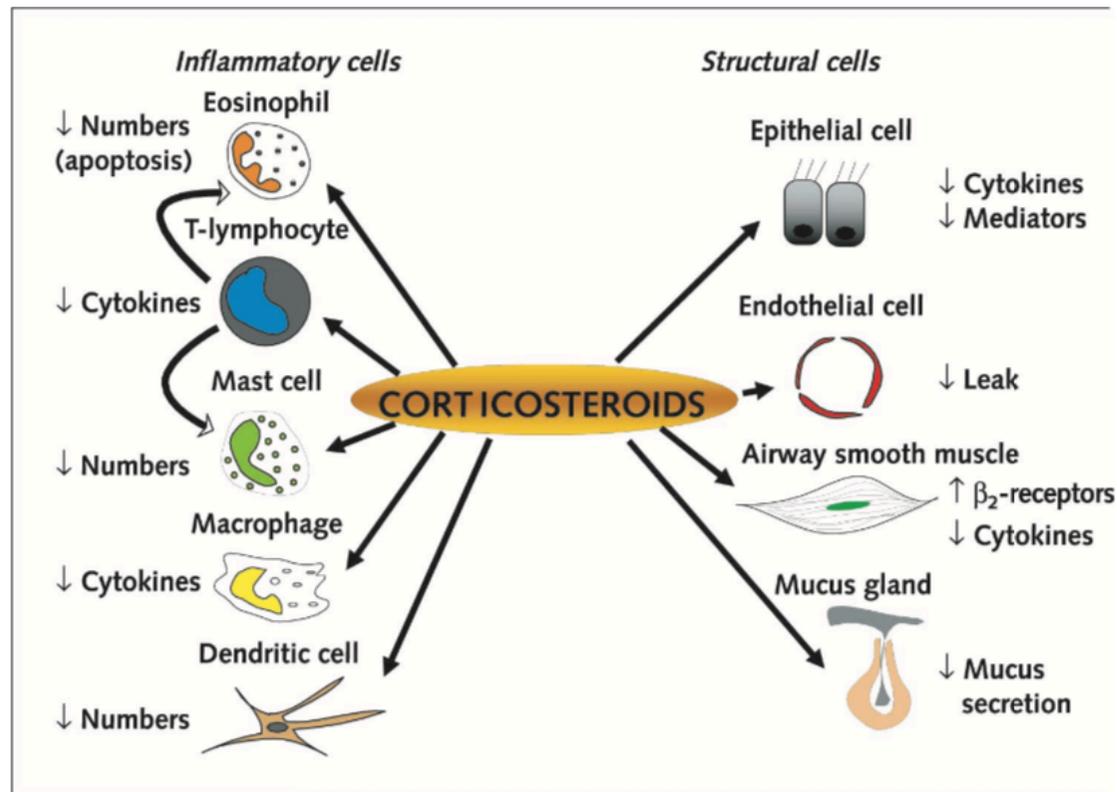
- ❖ Glucidico (gluconeogenesi)
- ❖ Lipidico (lipolisi)
- ❖ Proteico (catabolismo)

- ❖ **Mantenimento bilancio idro-salino, mantenimento omeostasi sistemi CV, immunitario, rene, scheletrico, endocrino e nervoso.**



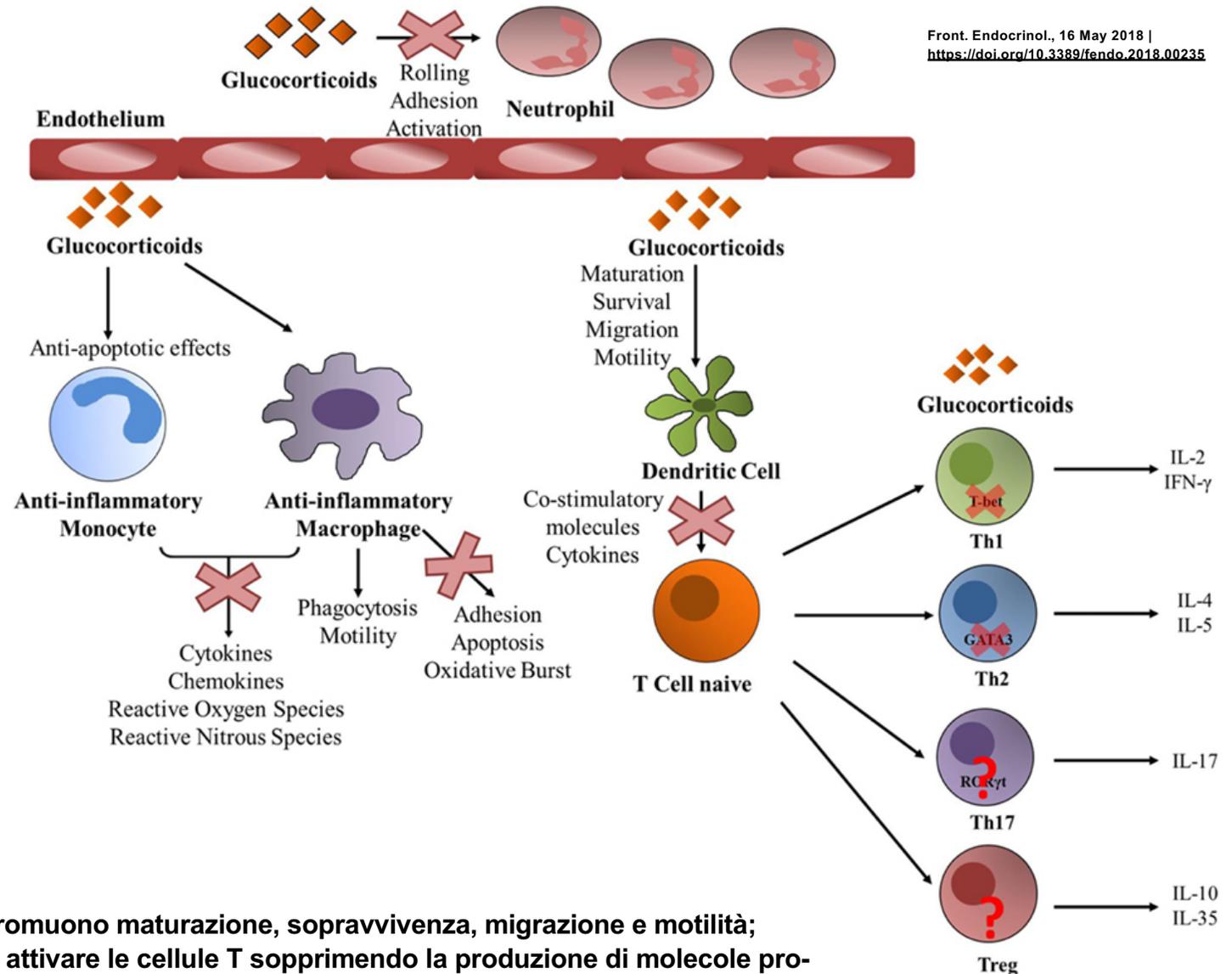
# CORTISONICI: ATTIVITA'

- Cortisonici sono farmaci di sintesi analoghi ai corticosteroidi surrenalici
  - ✓ **Attività antinfiammatoria**
  - ✓ **Attività immunosoppressiva**



# CORTISONICI: ATTIVITÀ

Front. Endocrinol., 16 May 2018 |  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00235>



- **Neutrofili:** GC => inibizione rotolamento, adesione e l'attivazione.

- **Monociti:** GC impediscono ai monociti di entrare in apoptosi e inibiscono la liberazione di mediatori pro-infiammatori.

- **Macrofagi:** GC => promuovono fagocitosi e la motilità, mentre inibiscono l'adesione, l'apoptosi e il burst ossidativo.

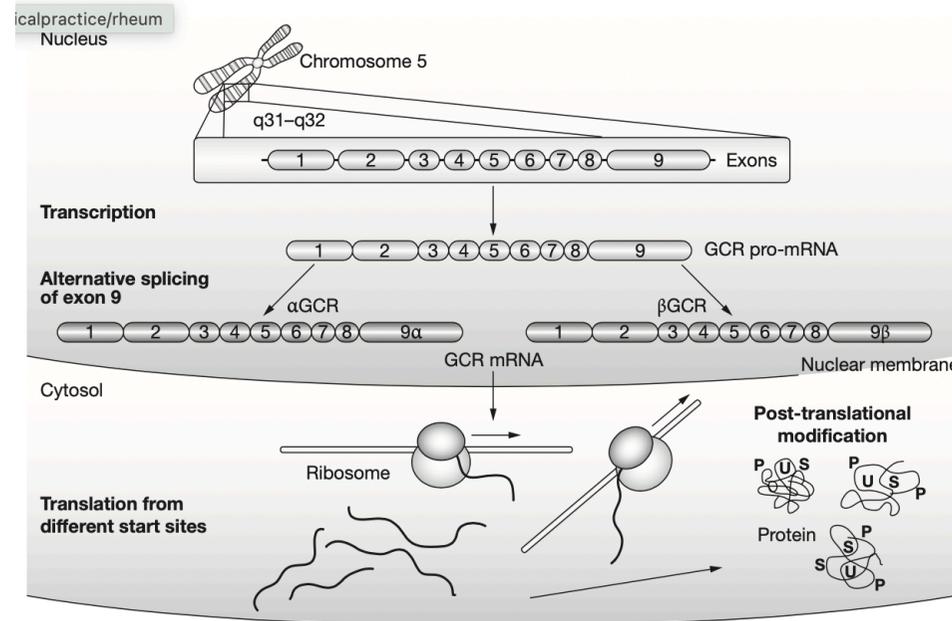
- **Cellule dendritiche (DC):** GC promuovono maturazione, sopravvivenza, migrazione e motilità;
  - GC inibiscono capacità DC di attivare le cellule T sopprimendo la produzione di molecole pro-infiammatorie.

- **Linfociti Th1:** Sopprimono produzione di molecole pro-infiammatorie (IL-2 e IFN $\gamma$ ).

- **Linfociti Th2:** Sopprimono attività di GATA3, inibendo l'espressione di IL4 e IL5.

# Recettori dei Glucocorticoidi

- **Espressione del Recettore dei Glucocorticoidi (GCR)** è regolata in maniera specifica per ogni tipo di cellula
- **Controllo trascrizionale da:** **GCR attivato**
- **Controllo post-trascrizionale da:** **sbilanciamento GCR $\alpha$  e GCR $\beta$**
- **Controllo post-traduzionale da:** **Fosforilazione => Riduzione Emivita**



**Figure 1** One gene encodes different receptor variants. The GCR gene contains nine exons and is located on chromosome 5 q31–q32. Two different GCR isoforms are produced by alternative splicing of exon 9. Other receptor variants are caused by different lengths of the N-terminus depending on the starting point of translation, and post-translational modifications, such as phosphorylation or sumoylation, that affect levels of transcriptional activity. Abbreviations: GCR, glucocorticoid receptor; P, phosphorylation; S, sumoylation; U, ubiquitination.

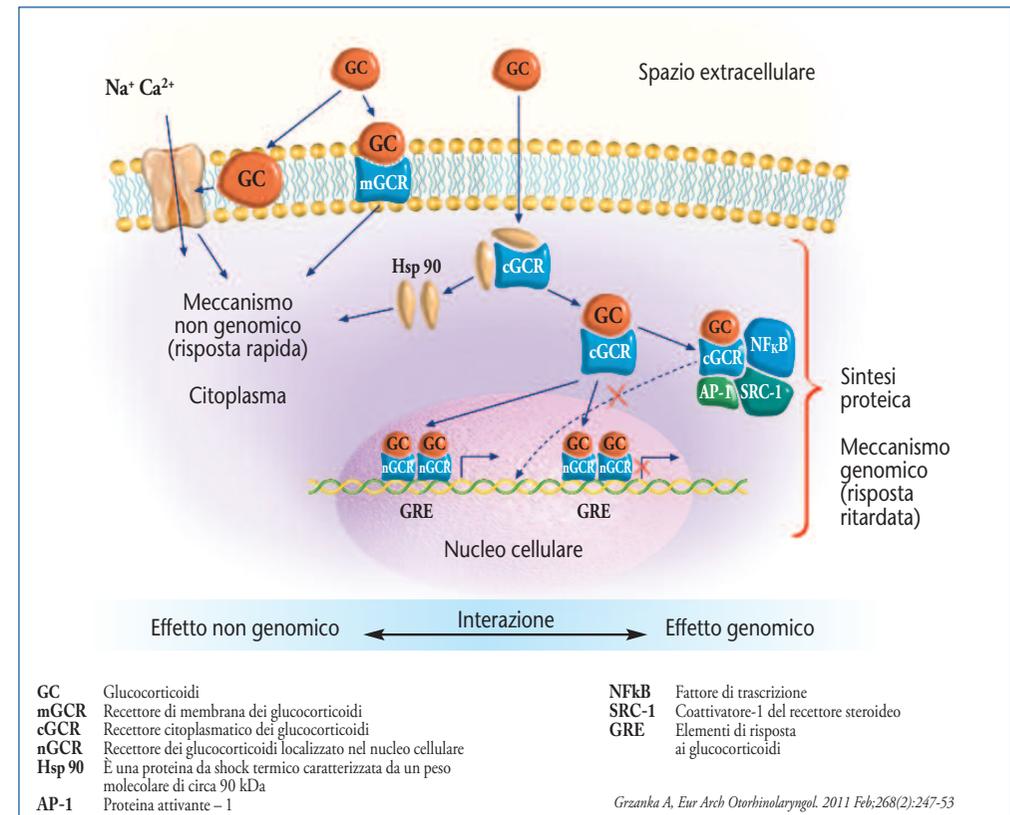
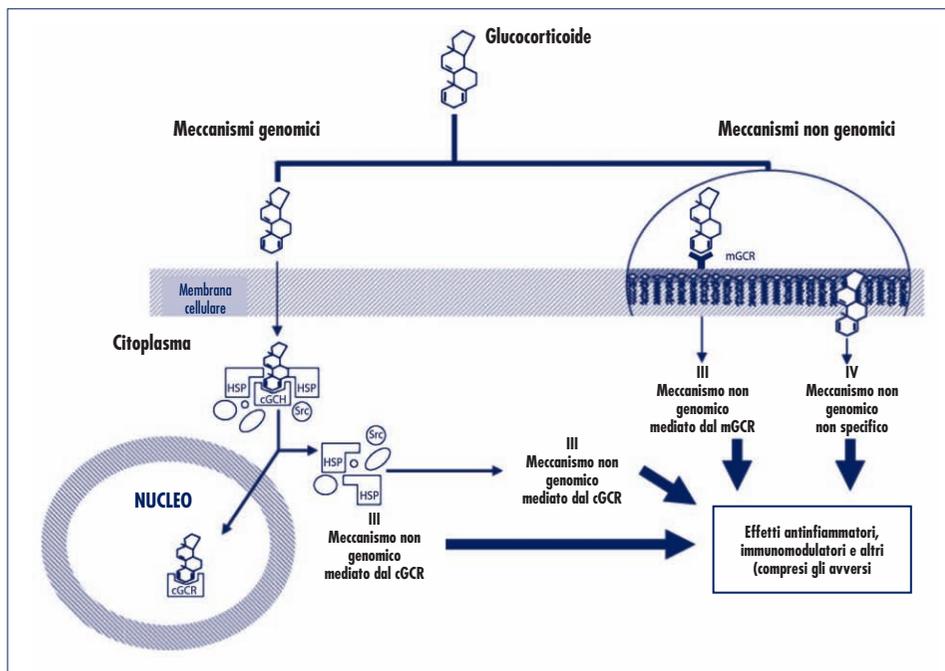
# Cortisonici: effetti

- **Genomici**

- ✓ **Transrepressione** (Molecole di Adesione, Citochine, COX2, PLA2)
- ✓ **Transattivazione** (Annessina-1,  $\beta$ 2-recettori, IL-RII- IL1ra, I $\kappa$ B $\alpha$ )
- ✓ **Sistema NF-kB**

- **Non Genomici**

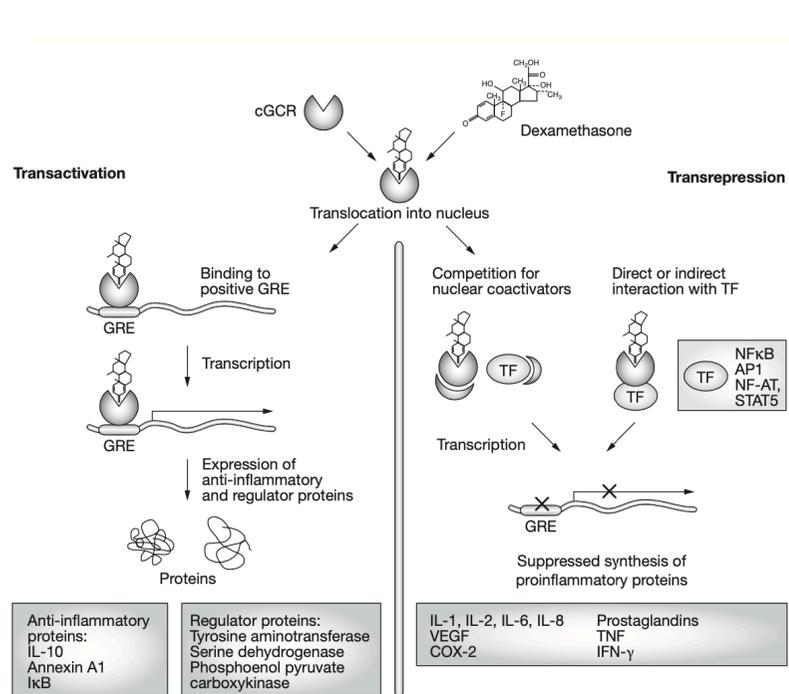
- ✓ **Attività fosfolipidi di membrana**
- ✓ **Attivazione mGCR**
- ✓ **Attivazione cGCR**



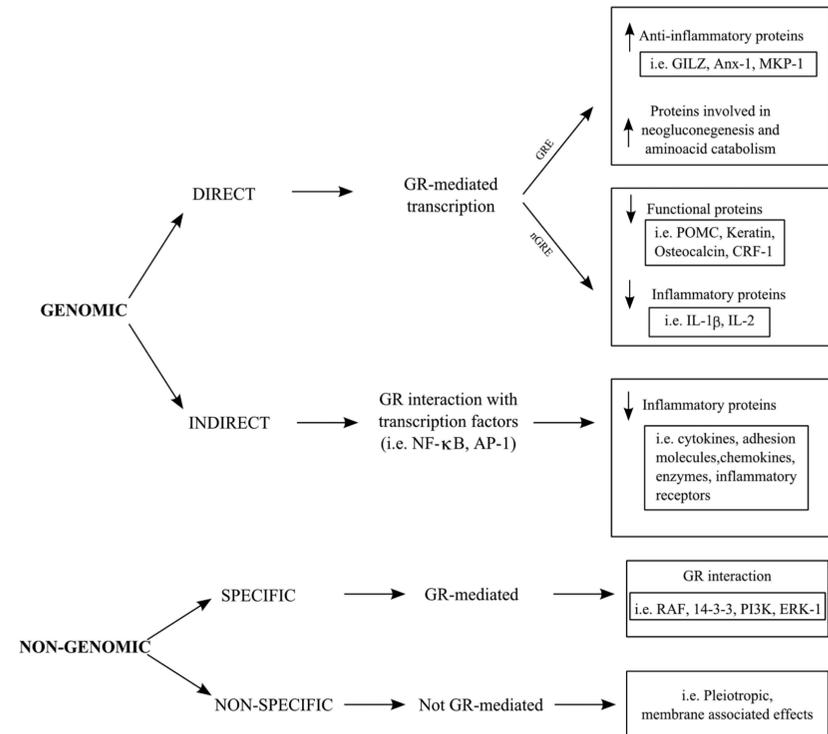
# Cortisonici: effetti genomici

- **Effetto genomico:**

- **Diretto**
- ✓ **Transrepressione** (Molecole di Adesione, Citochine, COX2, PLA2)
- ✓ **Transattivazione** (Lipocortina-1,  $\beta$ 2- recettori, IL2R, IL1Ra, I $\kappa$ B $\alpha$ )
- **Indiretto**
- ✓ **NF-kB**



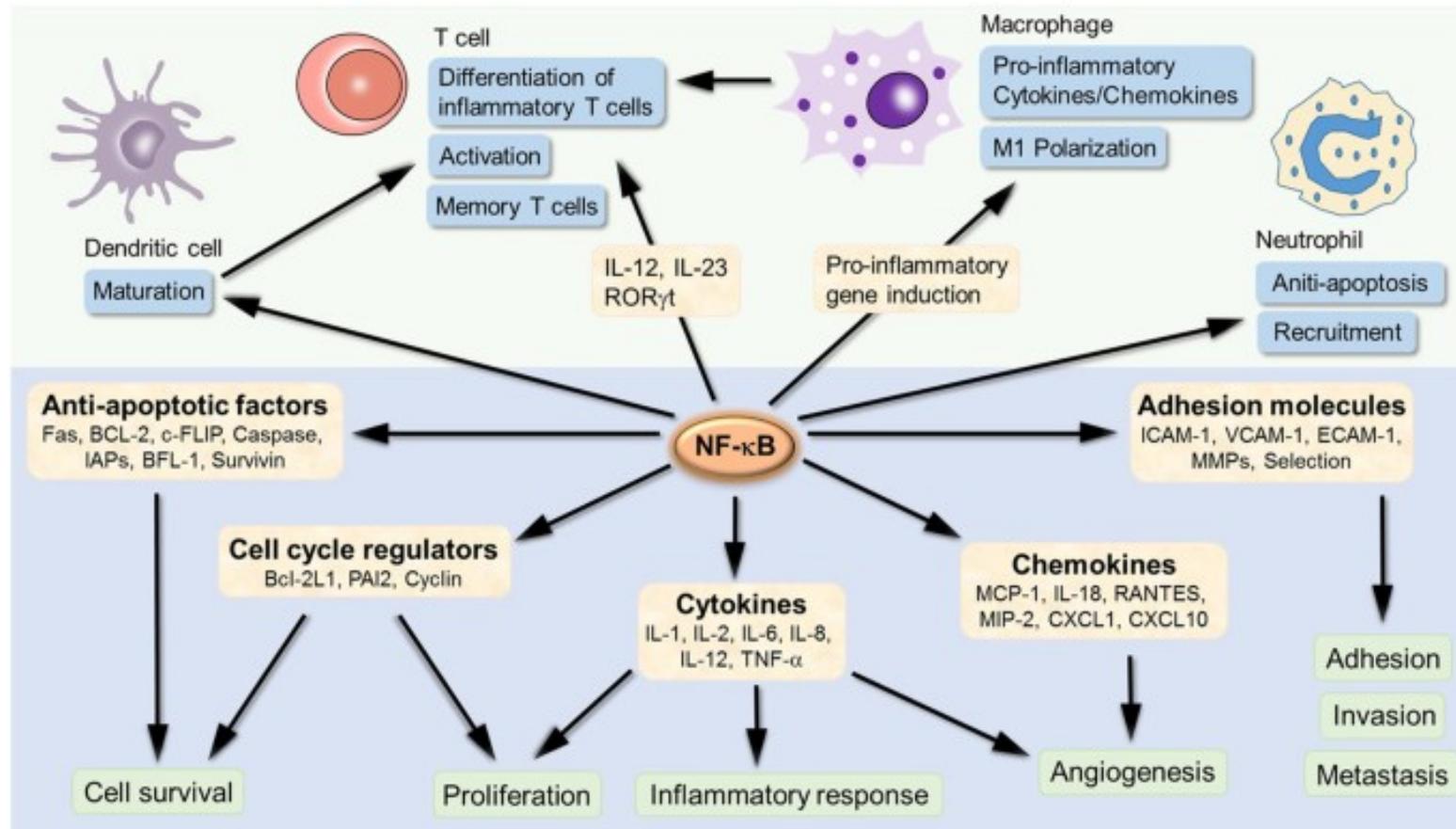
**Figure 2** Genomic effects of glucocorticoids include transactivation and transrepression. Binding of the glucocorticoid-cGCR complex to GREs leads to expression of anti-inflammatory and regulatory proteins such as IL-10 or I $\kappa$ B (transactivation). A suppressed synthesis of proinflammatory proteins (transrepression) is caused by competition for nuclear coactivators, or direct or indirect interaction with transcription factors. Abbreviations: AP1, activator protein 1; cGCR, cytosolic glucocorticoid receptor; COX-2, cyclooxygenase 2; GRE, glucocorticoid response element; I $\kappa$ B, inhibitor of NF $\kappa$ B; IFN- $\gamma$ , interferon  $\gamma$ ; IL, interleukin; NF-AT, nuclear factor of activated T cells; NF $\kappa$ B, nuclear factor  $\kappa$ B; STAT5, signal transducer and activator of transcription 5; TF, transcription factor; TNF, tumor necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.



**Figure 2.** Genomic and nongenomic glucocorticoid molecular mechanisms. GC effects are mediated by transcription-dependent (genomic) and transcription-independent (nongenomic) mechanisms. The genomic direct mechanisms involve the interaction of GR with either GRE or negative GRE (nGRE), whereas the genomic indirect mechanisms are mediated by GR interaction and inhibition of proinflammatory transcription factors. The nongenomic GC effects may involve specific GR action or nonspecific GC interactions with cell membrane. CRF-1, corticotropin-releasing factor type 1; POMC, proopiomelanocortin.

doi: 10.1096/fj.12-216382

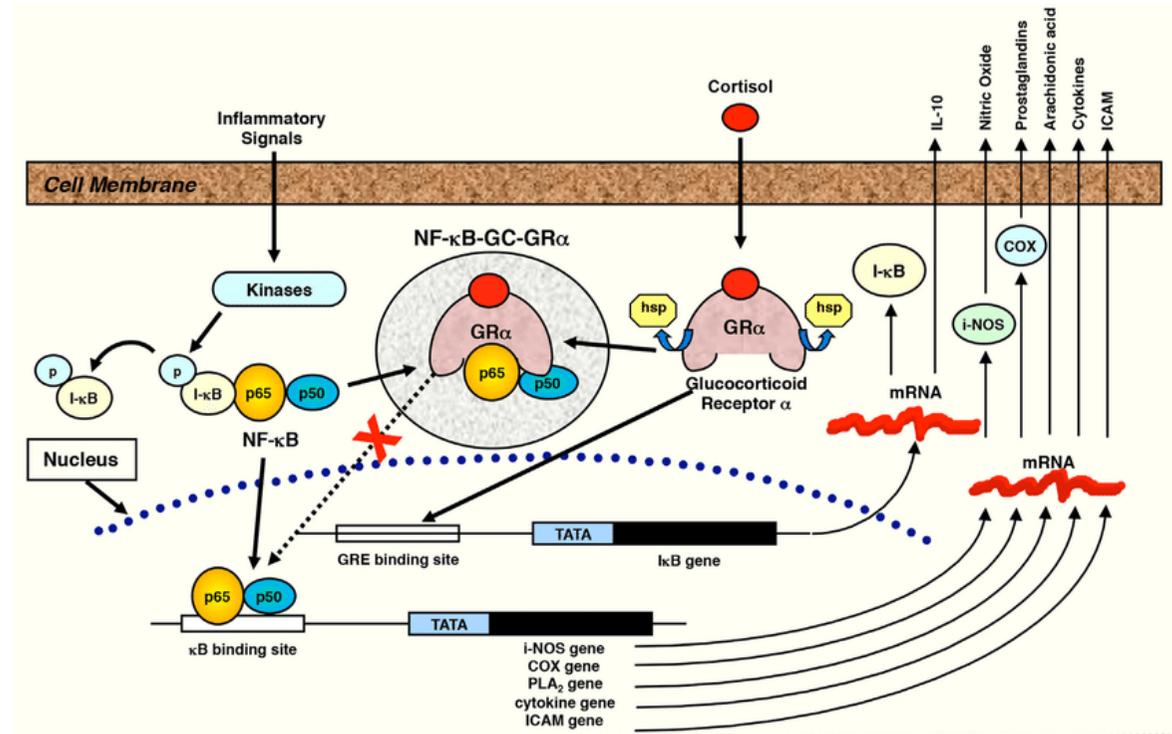
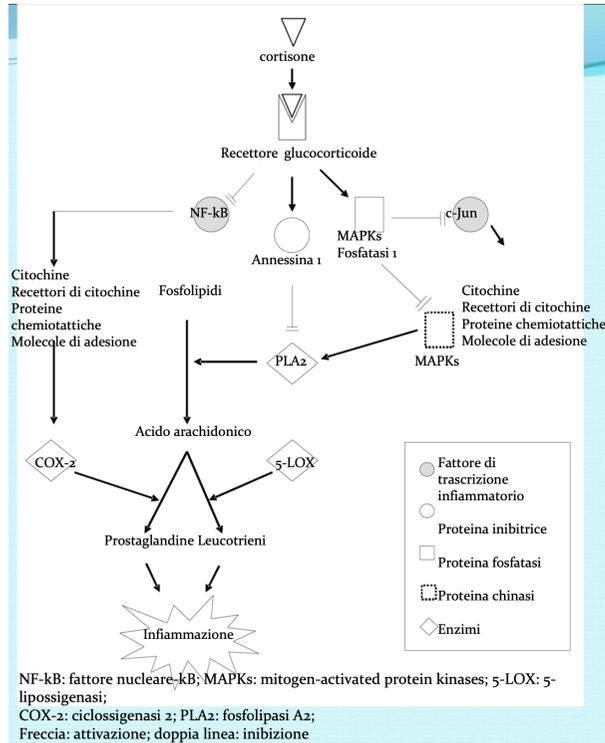
# NF-κB & Infiammazione



Liu, T., Zhang, L., Joo, D. et al. NF-κB signaling in inflammation. *Sig Transduct Target Ther* 2, 17023 (2017).  
<https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>

# Cortisonici & Sistema NF-κB

- **Effetto genomico:**
  - **Indiretto**
  - ✓ **NF-κB**



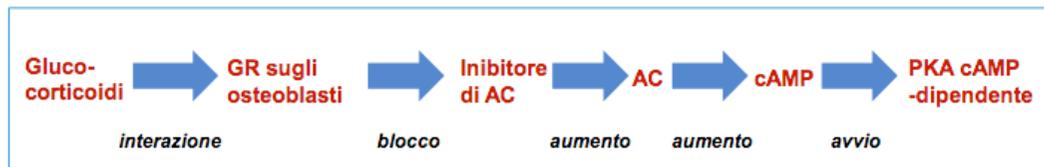
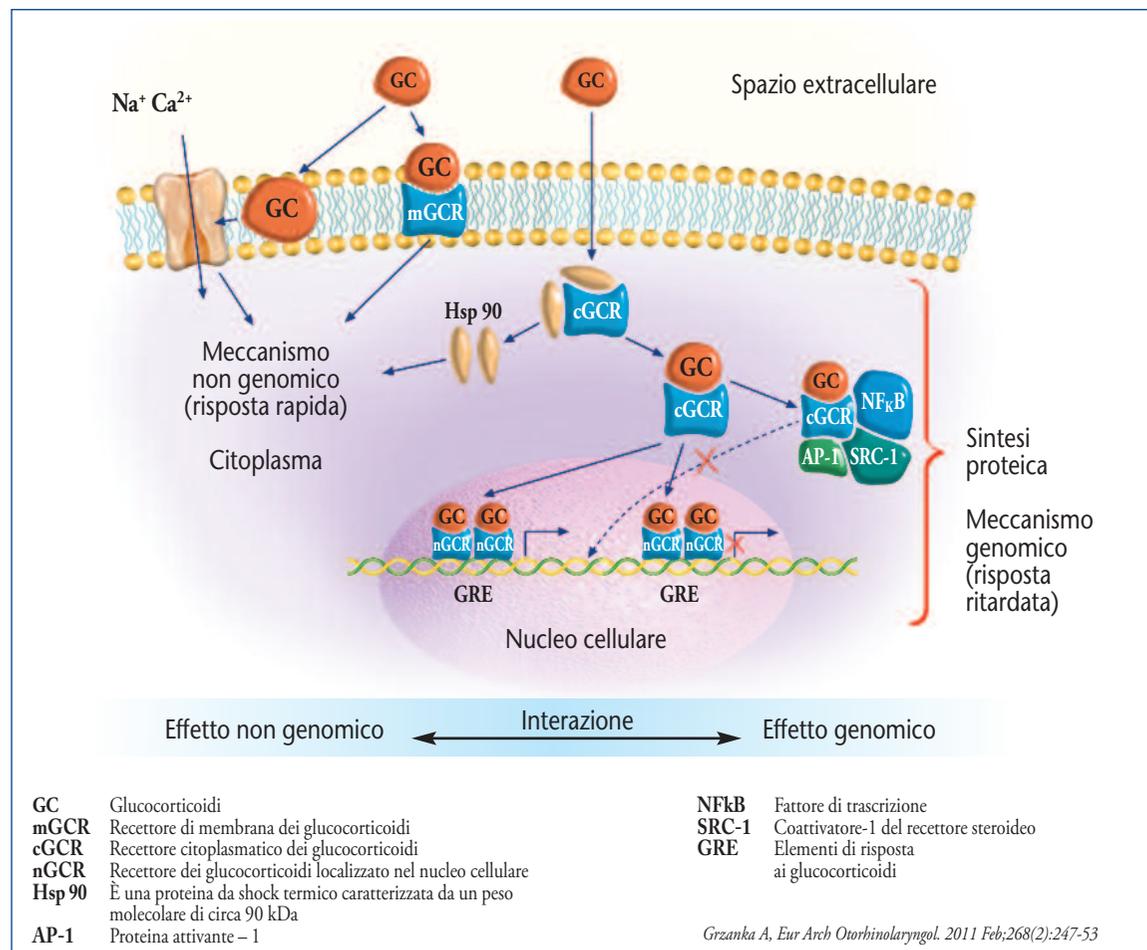
## GC interferisce con attività trascrizionale NF-κB

- **Neutrofili e Monociti:** Inibizione fagocitosi
- **Neutrofili e cellule sinoviali:** Inibizione produzione enzimi degradativi
- **Inibizione produzione di linfocine infiammatorie e monochine, IL-1, TNF-α.**

# Cortisonici: effetti non genomici

- ✓ **Attività fosfolipidi di membrana**
- ✓ **Interazione con cGCR**
- ✓ **Interazione con mGCR**

- **Alte concentrazioni (dose equivalente prednisone >30 mg al giorno):** GC possono cambiare le proprietà fisico-chimiche delle membrane biologiche, specialmente quelle plasmatiche e mitocondriali (alterazione funzioni delle proteine associate alla membrana, influenzando perossidazione lipidica e la permeabilità delle membrane)
- **Cellule immunitarie:** interazione GC-MP => rapida riduzione dei flussi di calcio e sodio attraverso le membrane, => immunosoppressione + riduzione dell'infiammazione.
- **GC diminuiscono anche la produzione di ATP =>** Inibiscono la fosforilazione ossidativa e aumentando la perdita protonica mitocondriale (ATP essenziale per le cellule immunitarie per la sintesi delle citochine, la migrazione, la fagocitosi, l'elaborazione e la presentazione degli antigeni).

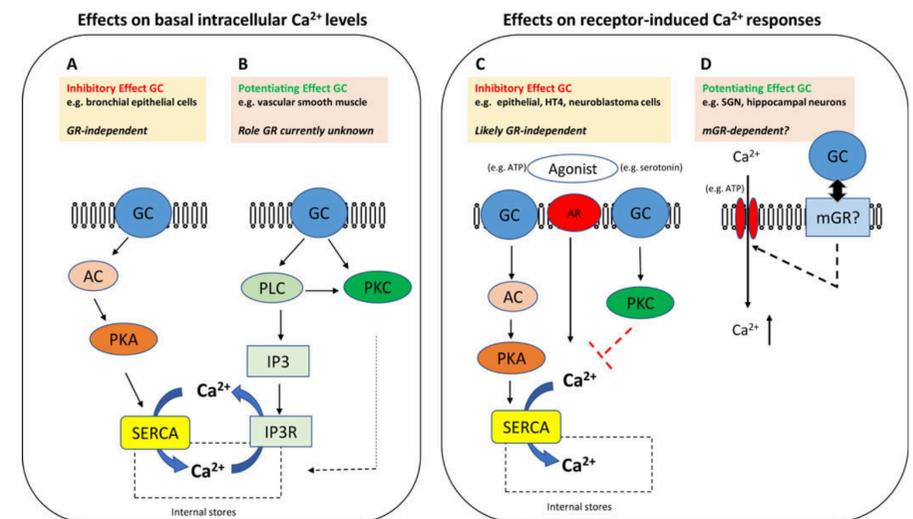


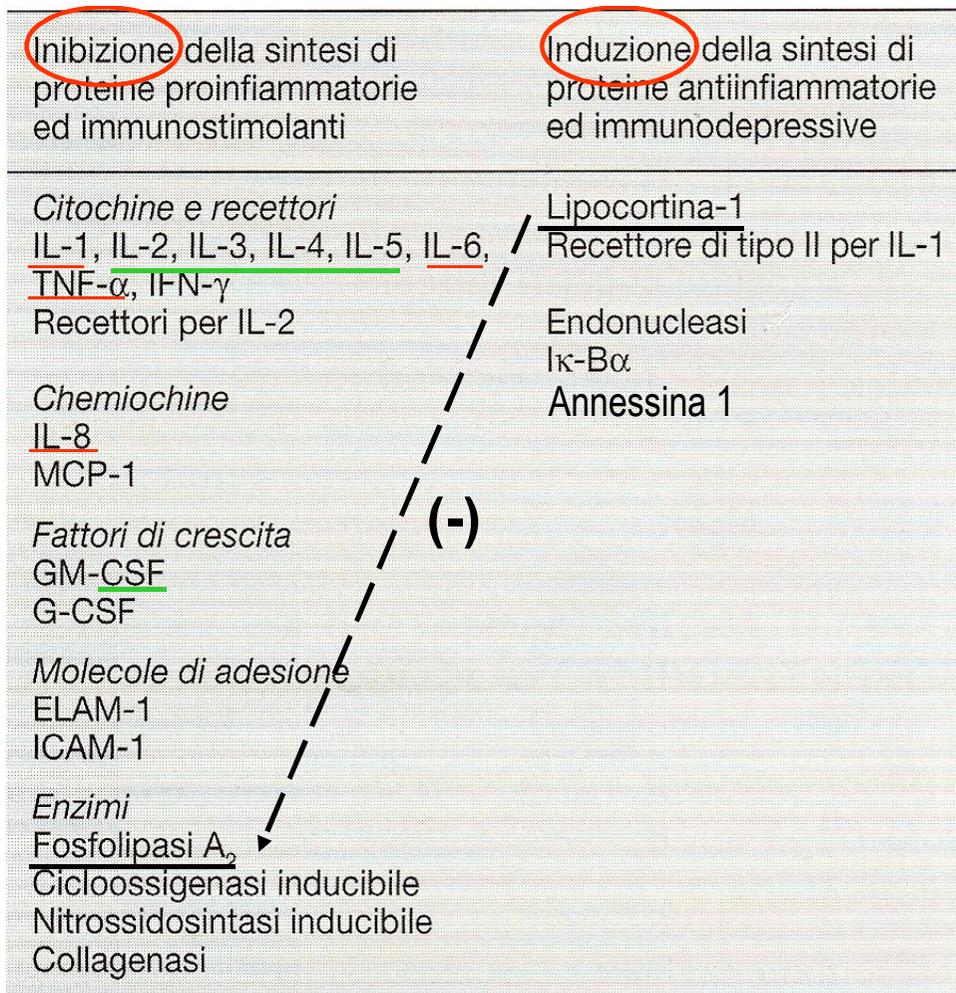
❖ GC legandosi ai GR determinano il **blocco dell'inibitore della adenil-ciclastasi (Adenyl-Cyclase, AC)**, cioè dell'enzima di membrana che trasforma ATP in adenosina monofosfato ciclica (cyclic Adenosine MonoPhosphate, cAMP), con conseguente aumento dell'attività di AC e successivo incremento di cAMP.

❖ **Incremento di cAMP determina l'avvio delle pathway della proteina chinasi A (PKA) dipendente da cAMP.**

## Examples of signaling pathways activated by GCs via non-genomic mechanisms

	Signaling pathways	Cell types	GCs
	<ul style="list-style-type: none"> <li>PKA</li> <li>SERCA Ca<sup>2+</sup>-ATPases</li> <li>Adenylyl cyclase</li> </ul>	Human bronchial epithelial cells	Dexamethasone
	<ul style="list-style-type: none"> <li>PKC</li> </ul>	Mouse cortical collecting duct cells	Dexamethasone Aldosterone
	<ul style="list-style-type: none"> <li>IP3 accumulation</li> <li>PKC</li> </ul>	Rat vascular smooth muscle cells	Dexamethasone Aldosterone
	<ul style="list-style-type: none"> <li>PKA</li> </ul>	HT4 neuroblastoma cells	Corticosterone
	<ul style="list-style-type: none"> <li>PKC</li> </ul>	Rat B103 neuroblastoma cells	Corticosterone
	<ul style="list-style-type: none"> <li>CaMKII</li> <li>AMPK</li> </ul>	Mouse skeletal myotubes	Dexamethasone
	<ul style="list-style-type: none"> <li>PKC</li> </ul>	Tracheal smooth muscle tissues	Cortisol
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rho kinase</li> </ul>	Rat vascular cells smooth muscle	Dexamethasone
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ROS/RNS (NO synthase)</li> </ul>	Human breast cancer cells	Cortisol
	<ul style="list-style-type: none"> <li>NO pathways</li> </ul>	Guinea-pig cochlear spiral ganglion neurons Human vascular endothelial cells Human umbilical endothelial cells	Dexamethasone
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ERK1/2, P38MAPK, JNK</li> </ul>	PC12 cells Rat vascular smooth muscle cells	Dexamethasone
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Src tyrosine kinase</li> </ul>	Human breast cancer cells A549 cells	Cortisol Dexamethasone
	<ul style="list-style-type: none"> <li>PI3K/Akt</li> </ul>	Human vascular endothelial cells	Dexamethasone





## Meccanismo antinfiammatorio/immunodepressivo dei glucocorticoidi

IL = interleuchina, TNF- $\alpha$  = *tumor necrosis factor- $\alpha$* , IFN- $\gamma$  = interferone- $\gamma$ , MCP-1 = *monocyte chemotactic protein-1*, GM-CSF = *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, G-CSF = *granulocyte colony stimulating factor*, ELAM-1 = *endothelial-leukocyte adhesion molecule-1*, ICAM-1 = *intercellular adhesion molecule-1*.

— attivano sistema immunitario

— risposta infiammatoria, attivano sistema immunitario

## Glucorticoidi: cosa fanno?

<https://youtu.be/RoXIXSbJ43E>

