

CURRICULUM VITAE ET STUDIORUM

Prof Pasquale PAGLIARO

INDICE

Dati Personali	Pagina 2
Titoli di Studio	Pagina 2
Ruoli Occupati e Didattica Svolta	Pagina 2
Premi e Riconoscimenti	Pagina 4
Relazioni su Invito	Pagina 6
Ruolo di “Reviewer” per Riviste e Agenzie Nazionali ed Internazionali	Pagina 10
Congressi e Seminari Organizzati dal Prof Pagliaro	Pagina 10
Appartenenza ad Associazioni Scientifiche	Pagina 11
Collaborazioni Internazionali e Nazionali	Pagina 11
Area di Ricerca	Pagina 12
Brevetti	Pagina 12
Elenco delle Pubblicazioni del Prof. P. Pagliaro	Pagina 13
<i>Riviste Internazionali</i>	<i>Pagina 13</i>
<i>Riviste Nazionali</i>	<i>Pagina 22</i>
<i>Libri e Capitoli di Libri (scientifici e didattici)</i>	<i>Pagina 23</i>
<i>Abstracts più Significativi (Comunicazioni a congressi)</i>	<i>Pagina 24</i>
<i>Classificazione delle Pubblicazioni Scientifiche Secondo l’Impact Factor</i>	<i>Pagina 29</i>
<i>Citazioni degli Articoli e indici citazionali del Prof. Pagliaro</i>	<i>Pagina 30</i>
Responsabilità scientifica per progetti di ricerca internazionali e nazionali	<i>Pagina 32</i>
Riassunto dei Titoli più Significativi del Prof. Pagliaro	Pagina 34
<i>Riassunto delle Progettualità nell’ambito del Gruppo Coordinato dal Prof. Pagliaro</i>	<i>Pagina 35</i>
Riassunto dell’attività di Ricerca più Recente	<i>Pagina 39</i>

DATI PERSONALI:

Dr. Pasquale PAGLIARO, MD PhD

Professore Associato, SSD BIO/09,

Abilitato a Prof Ordinario SSC 05/D1 (prima tornata 31/01/2014)

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino, Orbassano (TO)

Data di nascita: 19/09/61

Luogo di nascita: Rossano (CS), Italia

Stato civile: Sposato con Carmela Celestino. Figli: due (Ennio ed Edoardo)

Iscritto all'ordine dei Medici di Torino (Albo dei medici chirurghi e odontoiatri)

TITOLI DI STUDIO:

Laurea in Medicina e Chirurgia	Università di Torino	Anno 1988
Dottorato di ricerca in Fisiologia	Università di Torino	Anno 1994
Research Fellowship in Medicine-Cardiovascular	The Johns Hopkins University	Anno 1997

RUOLI OCCUPATI E DIDATTICA SVOLTA

Compiti didattici dal 1997 ad oggi

Compito Didattico Primario

Medicina e Chirurgia: Polo S. Luigi; *Fisiologia (BIO/09)*

Corsi in affidamento

Tecnici riabilitazione psichiatrica e Infermieristica: Polo S. Luigi-Cuneo, *Fisiologia (BIO/09)*

Corsi presso Scuole di Specializzazione

Malattie dell'apparato respiratorio, *Fisiologia (BIO/09)*

Chirurgia Toracica, *Fisiologia (BIO/09)*

Incarico UFFICIALE di docente in un dottorato di ricerca:

Scuola di Dottorato in Scienze della Vita e della Salute

Dottorato in MEDICINA E TERAPIA SPERIMENTALE

(Vice Direttore e membro del collegio docenti di indirizzo della Scuola)

Compiti Istituzionali:

***Vicedirettore della Scuola di Dottorato, già Coordinatore dell'Indirizzo di Dottorato in
Fisiologia Cardiovascolare***

Membro della Giunta del Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche e del Consiglio della Scuola di Medicina

***già Membro della Commissione Programmazione e Sviluppo della Facoltà di Medicina e
Chirurgia, Torino***

CRONISTORIA DEI RUOLI OCCUPATI E DIDATTICA SVOLTA:

1983-1989	Studente e medico frequentatore del laboratorio di Fisiologia
a.a. 1989-1993	<u>Dottorando in Fisiologia Università di Torino</u>
1991-1996	Attività didattica integrativa e membro della commissione d'esame per il corso di Fisiologia umana presso il corso di laurea di Medicina e Chirurgia della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Torino.
1996-1997	Post-doctoral Research Fellow, Division of Cardiology, <u>Johns Hopkins University</u> , Baltimore, MD U.S.A.
Giugno 1996 - marzo 2005	Ricercatore presso il Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, Orbassano (TO)
1998 (Giugno- Settembre)	Attività di ricerca presso Division of Cardiology, <u>Johns Hopkins University</u> , Baltimore, MD U.S.A (Visiting Scientist).
1999 (luglio- ottobre)	«Visiting Scientist» presso la Division of Cardiology, <u>Johns Hopkins University</u> , Baltimore, MD U.S.A
1997-presente	<u>Docente per il corso di dottorato in Fisiologia, Università di Torino; nell'ambito del dottorato e di progetti finanziati il prof. Pagliaro espleta supervisione di progetti di ricerca di studenti di dottorato e post-dottorato.</u>
a.a.1999-2002	Docente per affidamento di <u>Biofisica</u> nel corso integrato di Fisiologia umana (Medicina e Chirurgia) e docente di <u>Fisiologia umana</u> (Scienze infermieristiche) presso il II corso di laurea di Medicina e Chirurgia dell'Università di Torino.
Dall' a.a.2000- 2001 ad oggi	<u>Docente di Fisiologia presso la Scuola di Specializzazione di Malattie dell'Apparato Respiratorio della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Torino.</u>
Dall a.a. 2002-2003 ad oggi	Docente di <u>Fisiologia</u> nel corso integrato di Funzionamento del Corpo Umano per il corso di laurea in Scienze Infermieristiche. Docente di <u>Fisiologia</u> umana nel corso di laurea Medicina e Chirurgia del polo didattico del S. Luigi, per la Facoltà di Medicina e Chirurgia di Torino (ora Scuola di Medicina).
2004	Nel gennaio 2004 è risultato <u>idoneo</u> nella valutazione comparativa per un posto da <u>Professore Associato</u> , settore disciplinare BIO/09 Fisiologia, bandito presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Brescia. Il 16 Dicembre 2004 è stato <u>chiamato dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Torino</u> come Professore di Seconda Fascia senza presa di servizio.
2005	Il 15 Marzo ha <u>preso servizio</u> in qualità di <u>Professore Associato</u> presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Torino
2007-2008	<u>Membro della Commissione Programmazione e Sviluppo di Facoltà</u>

- 2008 ad oggi** **Vicedirettore** della Scuola di Dottorato in Medicina e Terapia sperimentale (marzo 2008);
Coordinatore dell'Indirizzo di Dottorato in Fisiologia Cardiovascolare (Giugno 2008)
- 2012** *Membro della Giunta del Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche*

PREMI E RICONOSCIMENTI:

- 1991** **Primo premio** come migliore giovane ricercatore dell'anno con il patrocinio della Società Italiana di Fisiologia e la Società Italiana di Cardiologia (Bari)
- 1996** **Premio** da parte della Società Italiana di Biologia Sperimentale (SIBS) per la miglior tesi di dottorato dell'anno in Scienze Biologiche.
- 1998** **Fruitore di finanziamento** da parte dell'Università di Torino per l'organizzazione di scambi culturali con la Johns Hopkins University di Baltimora (USA).
- 1998-2001** **Fruitore di finanziamento** da parte dell'Università di Torino per l'organizzazione di Seminari e Congressi.
- 1999** **Eletto membro ordinario** della Physiological Society di Londra (UK).
- 1999**
(12-luglio-10 ottobre e 5-24 novembre) **Invitato come «Visiting Scientist»** presso la Division of Cardiology della Johns Hopkins University di Baltimora, con supporto finanziario da parte della stessa Università.
- 1999** **Fruitore di finanziamento CNR** nell'ambito del programma di scambi internazionali di breve durata (Short-term mobility) per attività di ricerca presso la Johns Hopkins University di Baltimora.
- Accettazione di una «Letter to the Editor»** di Cardiovascular Research per la pubblicazione sulla rivista stessa.
- Membro della Società Italiana di Fisiologia.**
- Premio** da parte della Società Italiana di Cardiologia (SIC) per la ricerca presentata al *60° Congresso nella sessione giovani ricercatori dalla Dott.ssa Raffaella Rastaldo (dottoranda).*
- 2000** **Incluso fra i referee** del "Grande Albo dei Revisori" del CNR
- Menzione speciale** da parte del "European Committee" del VII congresso della SIRC (Bologna, 20-22 settembre 2000) per il contributo scientifico con offerta di iscrizione gratuita alla SIRC per l'anno 2001.
- Premio** da parte della Società Italiana di Cardiologia (SIC) per la ricerca presentata al *61° Congresso nella sessione giovani ricercatori dalla Dott.ssa Claudia Penna (Borsista INRC).*

- 2001 **Segretario Scientifico** dello VIII Congresso Nazionale della Società Italiana Di Ricerche Cardiovascolari (Torino, 20-22 Settembre 2001)
Premio da parte della Società Italiana di Cardiologia (SIC) per la ricerca presentata al 62° Congresso nella sessione posters dalla Dott.ssa Raffaella Rastaldo (dottoranda).
- 2004 **Segretario Scientifico** del meeting annuale “Workshop: Le cellule staminali nella riparazione del miocardio ischemico” Torino 20-21/2/2004.
- 2005 **Segretario Scientifico** del meeting annuale “Workshop: Il trapianto cellulare come alternativa al trapianto d’organo: studio dei processi di crescita e differenziamento delle cellule staminali orientate verso il fenotipo cardiovascolare” Torino 18-19/2/2005
- 2006 Eletto nel **Direttivo** della Società Italiana di Ricerche Cardiovascolari
- 2007 **Premio Thourioi** per la Ricerca Scientifica
Riconfermato nel nuovo **Direttivo** della Società Italiana di Ricerche Cardiovascolari
- 2010 Invitato a Coordinare un **Forum sul Postcondizionamento** cardiaco dalla rivista Antioxid Redox Signal (IF 8.24)

Premio da parte della Società Italiana di Cardiologia (SIC) per a ricerca presentata al 71° Congresso nella sessione giovani ricercatori dalla Dott.ssa Francesca MORO (borsista INRC).
- 2011 Invitato a Scrivere una COMPREHENSIVE INVITED REVIEW dalla rivista Antioxid Redox Signal (IF 8.24)
- 2012 Membro della Jury of Phylosophical Docotorate Speciality Cellular Biology per L’Università dAngers- INSERM UMR S-1066 MINT “Micro et nanoédecines biomimétiques”.
- 2013 Invitato a Coordinare una Thematic Issue su cardioprotezione e cardiorigenerazione dalla rivista Current Drug Targets (IF 3.24)
- 2013 Invitato a scrivere una Review dalla rivista Exp Biol Med (Maywood) (IF 2.56)
- 2015 Invitato a scrivere una Review dalla rivista British J Pharmacology (IF 4.842)

RELAZIONI SU INVITO:

- 1994** **Invitato come «speaker» al «first Meeting of European Young investigators at the Charitè Hospital in Berlin» Relazione: “Nitric oxide and coronary vasodilation”**
Invitato come relatore ad una seduta dell’Accademia di Medicina di Torino per presentare una relazione dal titolo: **Ruolo del Radicale NO (Ossido Nitrico) nella regolazione del circolo coronarico.**
- 1998** **Invitato come relatore al primo Meeting «Sport e Cardiologia» tenutosi a Quartu S. Elena (CA). Relazione: “Esercizio fisico, pressione pulsatoria e circolo coronarico”**
- 1999** **In occasione della visita di Novembre presso la Division of Cardiology della Johns Hopkins University di Baltimora ha tenuto un seminario dal titolo “Cytochrome-P450 and myocardial contractility”**
- 2000** **Invitato come relatore al XIV Congress of Cardiovascular System Dynamics Society (Baltimore, 15-17 September 2000) Relazione:»”14,15-EET and bradykinin negative inotropic effect”.**
Ha partecipato come relatore al meeting autunnale della Società Italiana di Fisiologia (Catania 25-27 Settembre 2000) nell’ambito della Tavola Rotonda:”Endotelio e contrattilità miocardica”.
Invitato come relatore al XVI Congresso di Cardiologia tenutosi a Modena il 17-18 ottobre 2000. Relazione: “Il preconditionamento vascolare”
Invitato dal Council of Basic Cardiovascular Sciences al Ist annual Young Investigators’ Reception & Poster Viewing nell’ambito dell’annual meeting dell’American Heart Association (New Orleans November 11, 2000)
- 2001** **Invitato a tenere un ciclo di lezioni su argomenti relativi alla fisiologia del circolo coronarico per gli specializzandi in Medicina dello Sport e un seminario dal titolo ” Meccanismi Sperimentali ed Evidenze Cliniche della Capacità Del Cuore di Cambiare Fenotipo ed Auto-Proteggersi ” presso l’Istituto di Fisiologia dell’Università degli studi di Cagliari i giorni 13/16.01.2001.**
Invitato a tenere un seminario (Rimini, 8.11.2001) dal titolo ”La risposta endoteliale e coronarica all’attività fisica” presso il corso Master “Cuore ed attività fisica (8-10 Nov. 2001)” organizzato dal Prof. M. Caldarera dell’Università di Bologna con il patrocinio delle Università di Bologna e di Parma e la Società Italiana Fitness e Scienze Motorie.
- 2002** **Invitato come relatore ad una seduta dell’Accademia di Medicina di Torino per presentare una relazione dal titolo: La Via Metabolica del Citocromo P-450 Endoteliale e la Contrattilità Cardiaca**
Invitato come relatore al congresso nazionale della SIBS (Torino, Dicembre 6-7, 2002) per presentare una relazione dal titolo: Gli endoteli e la contrattilità cardiaca: ruolo del Citocromo P-450 endoteliale.

- 2003** Ha tenuto un seminario dal titolo “Ossido Nitrico e Mitocondri” nell’ambito dei seminari organizzati per il Dottorato di Fisiologia dell’Università di Torino
- 2004** Invitato come relatore al congresso nazionale della SIBS (Trento, 24 giugno, 2004) per presentare una relazione dal titolo: La protezione miocardica da post-condizionamento ischemico.
Invitato come relatore al congresso nazionale della SIRC (Latina, 23-25 giugno, 2004) per presentare una relazione dal titolo: L’Emodinamica della Insufficienza Cardiaca
- 2005** Invitato come relatore al congresso nazionale della SIBS (Torino, 1 luglio, 2005) per presentare una relazione dal titolo: Il cuore di ratto come modello per lo studio dell’attecchimento e differenziazioni delle cellule staminali mesenchimali in cellule cardiache
- 2006** *Chairman* di un sessione sulle cellule staminali e cuore nell’ambito delle *Giornate Cardiologiche Torinesi Maggio 2006*
- L’articolo pubblicato su Basic Research in Cardiology (2006 Mar;101(2):180-9) è stato accompagnato da un lusinghiero editoriale da parte dei Prof Downey & Cohen. Questo nostro articolo, nel Maggio 2006, risulta il 4° fra gli articoli più letti della rivista.
Invitato a scrivere un **editoriale** dalla rivista Cardiovasc Res:
- Invitato a tenere un seminario sul Postcondizionamento all’Università della Calabria, Arcavacata di Rende (5 Giugno 2006)**
Nell’ambito della riunione annuale della Società Italiana di Fisiologia (settembre), tenutosi a Ravenna, nelle tavola rotonda sull’Esercizio Fisico, ha tenuto una relazione su “Endotelio ed esercizio Fisico”
- Invitato come relatore al congresso nazionale della SIBS (Ozzano (BO) Dicembre 2006) per presentare una relazione dal titolo: L’invecchiamento del miocardio: Ruolo delle cellule staminali residente.**
- 2007** Invitato come relatore al congresso nazionale della SIRC (Imola (BO)) per presentare una relazione dal titolo: “The paradigm of ischemic postconditioning to protect the heart”.
- 2008** **Relatore al congresso internazionale dell’ European Biological Society (Marseille (France) Luglio, 2008) per presentare una relazione dal titolo: “ROS in Pre- and Post-conditioning”.**
Relatore al congresso Nazionale della Società Italiana di Fisiologia (Cagliari, Settembre 2008) per presentare una relazione dal titolo: “Le cellule staminali nella riparazione del miocardio leso”.
Invitato al Convegno Regionale “La rete d’emergenza sanitaria.” Orbassano (TO), relazione dal titolo “La cardioprotezione nelle emergenze coronariche” Ottobre 2008

- Congresso Nazionale Società Italiana di Cardiologia (SIC, Roma dicembre 2008) relazione su invito sulla “Cardioprotezione e il preconditionamento”.**
- 2009** *Chairperson* al XVI CONGRESSO NAZIONALE della SOCIETA' ITALIANA DI RICERCHE CARDIOVASCOLARI, Imola (Bologna), 29-31 ottobre 2009
Congresso Nazionale Società Italiana di Cardiologia (SIC, Roma Dicembre 2009) relazione su invito sulla “Cardioprotezione e il postcondizionamento”
- 2010** *Chairperson* al XVII CONGRESSO NAZIONALE della SOCIETA' ITALIANA DI RICERCHE CARDIOVASCOLARI, Imola (Bologna), 07-09 ottobre 2010 - IPOSSIA E CARDIOPROTEZIONE
Congresso Nazionale Società Italiana di Cardiologia (SIC) relazione su invito sul “Ruolo delle comorbidità nella cardioprotezione”
- 2011** *Chairperson* al XVIII CONGRESSO NAZIONALE della SOCIETA' ITALIANA DI RICERCHE CARDIOVASCOLARI, Imola (Bologna), 21-22 ottobre 2011
Chairperson al LXXII CONGRESSO NAZIONALE della SOCIETA' ITALIANA DI CARDIOLOGIA, ROMA, 10/12/2011 - 12/12/2011
- 2012** *Relatore e Chairperson all’8th International Meeting on « Chromogranins and derived peptides: from physiology to pathology» Rouen, France, May 22-24, 2012.* Relazione: “Cardioprotective effect by chromogranin A-derived catestatin”
Invitato come relatore al simposio del Congresso Nazionale della Società Italiana di Fisiologia (Verona) per presentare una relazione dal titolo: “Cardioprotective Strategies Targeting Mitochondria in Acute I/R Injury”.
- 2013** **Invitato come relatore presso il Simposio su “Nuovi aspetti in campo cardiovascolare” organizzato dal Prof Giuseppe Lembo (Neuromed, Pozzilli) per presentare una relazione dal titolo: “Cardioprotective Strategies”.**
- 2014** **Invitato dal Prof Carlo Capelli e dal Prof Antonio Cevese (Verona) a tenere un seminario presso la Scuola di specializzazione del Scienze dello Sport sul tema: “Esercizio fisico e preconditioning”. Marzo 2014**
Invitato come relatore al simposio del Congresso Nazionale della Società Italiana di Fisiologia (Anacapri) per presentare una relazione dal titolo: “Reactive oxygen and nitrogen species in intracellular signaling and cardioprotection”. Settembre 2014

- 2014** **Invitato come relatore al FORUM (SIRC, Pisa) per presentare una Key lecture dal titolo: "OXIDATIVE/NITROSATIVE SIGNALING AND CARDIOPROTECTION". Ottobre 2014**
- 2015** **Invitato come relatore/docente al Basic Science Summer School (European Society of cardiology) 14 June 2015 – 18 June 2015, European Heart House, Sophia Antipolis, France, Lecture: Mechanisms of Ischaemia and Reperfusion Injury**
- Febbraio 2016** **Invitato dal prof Antonio Colantuoni (Napoli) a tenere un seminario presso Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II" sul tema: "Role of NLRP3 Inflammasome in Diet-Induced Exacerbation of Myocardial Injury".**
- Aprile 2016** **Invitato dal prof Antonio Colantuoni (Napoli) a tenere una Lezione presso Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II, Scuola di Specializzazione in Scienza dell'Alimentazione sul tema: "A journey from coronary physiology to coronary ischemia".**
- Luglio 2016** **Invited Lecture at the International Academy of Cardiology, 21st World Congress on Heart Disease, Boston, MA, USA, July 30-August 1, 2016**

Dottorandi dei quali il Prof Pagliaro è stato Docente Tutor:

Dr Antonio Crisafulli (PhD 2004). Il Dr Crisafulli è attualmente ricercatore BIO/09

Dr Daniele Mancardi (PhD 2005) Il Dr Mancardi è attualmente ricercatore BIO/09

Dr Annalisa Merlino (PhD 2011)

Dr Karina Cabiale (PhD 2014)

Dr Carmelina Angotti (PhD 2015)

Dr Jasmin Popara (XXX ciclo), Dr Silvana Roberto (XXXI ciclo).

Co-tutor: dottori Claudio Moretti, Francesca Tullio; Davide Castagno, Sara Femminò

Il Prof Pagliaro fa parte o ha fatto parte dell'Editorial Board delle seguenti riviste a carattere internazionale:

World Journal of Experimental Medicine

World Journal of Cardiology;

Journal of Molecular Medicine & Therapeutics

ISRN Vascular Medicine;

ISRN Preventive Medicine;

Dataset Papers in Medicine (Cardiology)

Frontiers in Vascular Physiology (Review Editorial Board);

RUOLO DI “REVIEWER” PER RIVISTE E AGENZIE NAZIONALI ED INTERNAZIONALI

Il dr Pagliaro ha ricoperto più volte il ruolo di “Reviewer” per riviste nazionali ed internazionali. A titolo di esempio:

Acta Physiol; Am Journal of Applied Physiology; Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol; Ageing Research Reviews; Antioxid Redox Signal; Basic Res Cardiol; Cardiology; Cardiovasc Research; Current Medicinal Chemistry; European Journal of Applied Physiology; European Journal of Pharmacology; Experimental Physiology; Frontiers in Vascular Physiology; Future in Cardiology; Int. J. Mol. Sci; Intern J. Cardiology; ISRN Vascular Medicine; Intern J Cardiol., Ital. Heart J; Journal of the American College of Cardiology; Life Sciences; Nutr Met Cardiovasc Dis; Plos One; The Lancet, Circulation etc

...

Nel 2012 è stato nominato Reviewer della Jury per la **discussione della Tesi di dottorato all’Università di Angers (INSERM, Francia).**

Dal 2014 fa parte del Scientific *Advisory Board of the International Academy of Cardiology*

Il Prof Pagliaro ha ricoperto più volte il ruolo di “Reviewer” per agenzie di finanziamento della ricerca. A titolo di esempio:

CINECA referee; Heart Research UK (HRUK); INSERM and DHOS (France); National Fund for Scientific and Technological Development (FONDECYT), Chilean Government Commission for Scientific and Technological Development (CONICYT) and The Czech Academy of Sciences (CAS).

Seminari e Congressi organizzati dal Prof Pagliaro:

Il Prof Pagliaro ha organizzato decine di meeting e congressi. Ad esempio:

1. “Ruolo dell’ossido d’azoto nella regolazione del metabolismo miocardico” tenuto ad Orbassano dal *Dr Fabio Recchia* Department of Physiology, del New York Medical College di Valhalla, USA il 16.06.99.
2. "New Insights into Mechanisms of Cardiac Failure:" tenuto a Torino dal *Prof David A. Kass*, M.D. Division of Cardiology - Johns Hopkins University il 18.02.2000.
3. "Regulation of cardiac energy metabolism during ischemia" tenuto a Torino dal *Prof. William C. Stanley* Ph.D., Department of Physiology and Biophysics School of Medicine Case Western Reserve University Cleveland, OH, USA il 27.06.2000
4. “Regulation of Basal Myocardial Function by NO” tenuto a Torino dal *Prof Georg Kojda* di Dusseldorf il 22.09.2001.
5. “Ruolo dei progenitori dell’anione nitrossile nel sistema cardiovascolare” tenuto a Torino dal *Dr Nazareno Paolocci* M.D. Ph.D. Division of Cardiology - Johns Hopkins University e Università di Perugia il 25 10 2002;
6. Nel 2001, 2004, 2005 ha ricoperto il ruolo di segretario scientifico di meetings in cui sono stati invitati diversi ricercatori italiani e stranieri fra i quali i prof. G. Kojda, P. Anversa, F. Rossi, B. Bussolino.
7. Dal 2001 al 2007 ha fatto parte del comitato scientifico che ha organizzato il Congresso Annuale SIRC. Dal 2014 come Presidente SIRC ha organizzato, Il 2nd Workshop on New Roads in Cardiovascular Research, Pisa, 13 ottobre 2014, Scuola Superiore Sant’Anna; Per il 2015 fa parte del comitato organizzatore del congresso biennale SIRC.
8. Nell’ambito dei **Seminari per il Dottorato di Ricerca** sono stati invitati: la *Prof. Barbara Casadei* dell’Oxford University (Febbraio2007, Maggio 2008), Il Prof. Michel Gilbey (Ottobre 2007) e il *Prof. Andrew Ramage* dell’University College London (Giugno 2008), *Dr David Wink* NHI,

Bethesda (Luglio 2008); La Dr.ssa Claudia Montero-Menei, University Angers, France (**2011**). Nel **2015** (Febbraio) Il Prof Nazareno Paolocci M.D. Ph.D. Division of Cardiology - Johns Hopkins University, ha tenuto un seminario dal titolo: "Got a depressed heart take BDNF?", Nel Novembre **2015** la Prof Montero-Menei ha tenuto un seminario dal titolo: "PAM transporting stem cells: a therapeutic strategy for cardiovascular diseases?"

9. Nell'ambito del Congresso SIRC sono stati invitati: La Dr.ssa Kerstin Boengler dell'Un. Essen_Germany (Settembre 2006); Il Dr. Dereck Haunseloy dell'University College, London (Settembre 2007); il Prof. Fabio Di Lisa dell'Università di Padova (9-11 Ottobre 2008). Il Prof N. Paolocci (Novembre **2015**), La prof Montero-Menei (**2015**), Il Prof P. Ferdinandy (**2015**), Il prof R. de Caterina (2015).

Appartenenza ad associazioni scientifiche:

Membro Ordinario della *Physiological Society di Londra* dal 1999 ad oggi (affiliato dal 1996);

Membro della *Società Italiana di Fisiologia* dal 1999 ad oggi;

Membro della *Società Italiana di Ricerche Cardiovascolari* da gennaio 2001 ad oggi. Dal 2013 Presidente.

Membro della *Società Italiana di Cardiologia* dal 2008 (vice presidente del Gruppo di Studio cardioprotezione e cardiotossicità) e dell'*European Society of Cardiology*

Collaborazioni Internazionali:

Dr Martin Feelisch Dept. of Mol. and Cell. Physiology, Louisiana State University, USA

Dr Kerstin Boengler and Prof Rasiner Schulz, University of Giessen, Germany

Dr Peter Ferdinandy Department of Biochemistry, University of Szeged, Hungary

Dr Sushil K. Mahata, Dept of Medicine University of California, San Diego USA

Dr. Claudia Montero-Menei, University Angers, France

Dr. David Wink del National Institute of Health Bethesda, USA

Dr. Nazareno Paolocci Division of Cardiology of the Johns Hopkins University di Baltimora USA

Prof N. Marsh, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia.

Prof. David A. Kass Division of Cardiology of the Johns Hopkins University, Baltimore USA

Prof. Nicolaas Westerhof Libera Università di Amsterdam, Olanda.

Collaborazioni Nazionali:

Prof. Giuseppe Alloati, Prof. Manuela Aragno, Dr Giovanni Berta, Prof. M. Bertinaria, Prof. Mara Brancaccio, Prof M Collino, Prof Stefano Geuna; Prof. Claudia Giachino, Dr.ssa Barbara Mognetti, Prof.ssa Silvia Racca, Università Di Torino.

Prof Antonio Concu, Dr Antonio Crisafulli Università di Cagliari

Prof Antonio Colantuoni, Prof Gabriele Tocchetti, Università Federico II, Napoli

Prof Michele Samaja Università di Milano,

Prof.ssa Irene Mavelli, Università di Udine

Prof.ssa Maria C Cerra, Prof Tommaso Angelone, Università della Calabria

Prof Claudio Muscari, Università di Bologna

AREA DI RICERCA:

Fisiologia cardiovascolare e dei sistemi integrati con particolare rilievo alle funzioni dell'endotelio, in relazione alla regolazione del circolo coronarico, nonché del metabolismo, la contrattilità e la protezione del miocardio. Negli ultimi anni la ricerca si è focalizzata sui meccanismi di cardioprotezione e cardiorigenerazione in diversi modelli sperimentali e in modelli patologici.

Tesi di laurea: *“Le resistenze coronariche distali in presenza di stenosi coronarica”* Tutor Prof Losano

Tesi di dottorato: *“Il ruolo dell'ossido nitrico nella regolazione del circolo coronarico”*. Tutor Prof Losano

BREVETTI:

A polymeric scaffold for cardiac regeneration and protection from reperfusion injury WO 2014108814 A1. Inventori Caterina Cristallini, Claudia Giachino, Nicoletta Barbani, Rocchietti Elisa Cibrario, Mariacristina Gagliardi, **Pasquale Pagliaro**. Università Degli Studi di Torino, Università di Pisa.

Method of treating ischemia/reperfusion injury with nitroxyl donors US 8268890 B2. Inventori David A. Wink, Martin Feelisch, **Pasquale Pagliaro**, David A. Kass, Nazareno Paolocci, Katrina M. Miranda, Jon M. Fukuto, Assegnatario originale Johns Hopkins University, The United States of America As Represented by The Secretary of Health And Human Services, The Regents of the University of California

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI DEL Prof. Pagliaro

Riviste internazionali:

Dal 2016 al 2011

1. Mastrocola R, Collino M, Penna C, Nigro D, Chiazza F, Fracasso V, Tullio F, Alloati G, **Pagliaro P**, Aragno M. Maladaptive modulations of NLRP3 inflammasome and cardioprotective pathways are involved in diet-induced exacerbation of myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3480637.
2. Gallina C, Capelôa T, Saviozzi S, Accomasso L, Catalano F, Tullio F, Martra G, Penna C, **Pagliaro P**, Turinetti V, Giachino C. Human mesenchymal stem cells labelled with dye-loaded amorphous silica nanoparticles: long-term biosafety, stemness preservation and traceability in the beating heart. *J Nanobiotechnology*. 2015 Oct 29;13:77.
3. Crisafulli A, **Pagliaro P**, Cohen-Solal A, Coats AJ. Effects of Physical Exercise on Cardiovascular Diseases: Biochemical, Cellular, and Organ Effects. *Biomed Res Int*. 2015;2015:853632.
4. Boero M#, **Pagliaro P**, #, Tullio F, Pellegrino RM, Palmieri A, Ferbo L, Saglio G, De Gobbi M, Penna C, Roetto A. A comparative study of myocardial molecular phenotypes of two tfr2 β null mice: role in ischemia/reperfusion. *Biofactors*. 2015 Sep-Oct;41(5):360-71. #Equal contribution.
5. **Pagliaro P** A Men Is As Young As His Endothelium. *Physiology News*. 2015; 99: e6
6. Lapi D, Vagnani S, Sapio D, Mastantuono T, Boscia F, Pignataro G, Penna C, **Pagliaro P**, Colantuoni A. Effects of bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) on rat pial microvascular remodeling after transient middle cerebral artery occlusion. *Front Cell Neurosci*. 2015 Aug 25;9:329.
7. **Pagliaro P**, Penna C. Editorial: Protection, Repair and Regeneration of Acheybreaky Heart. *Curr Drug Targets*. 2015;16(8):778-9.
8. Madonna R, Cadeddu C, Deidda M, Mele D, Monte I, Novo G, **Pagliaro P**, Pepe A, Spallarossa P, Tocchetti CG, Zito C, Mercurio G. Improving the preclinical models for the study of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a Position Paper of the Italian Working Group on Drug Cardiotoxicity and Cardioprotection. *Heart Fail Rev*. 2015 Sep;20(5):621-31.
9. Madonna R, Cadeddu C, Deidda M, Giricz Z, Madeddu C, Mele D, Monte I, Novo G, **Pagliaro P**, Pepe A, Spallarossa P, Tocchetti CG, Varga ZV, Zito C, Geng YJ, Mercurio G, Ferdinandy P. Cardioprotection by gene therapy: A review paper on behalf of the Working Group on Drug Cardiotoxicity and Cardioprotection of the Italian Society of Cardiology. *Int J Cardiol*. 2015 Jul 15;191:203-10.
10. Penna C, Granata R, Tocchetti CG, Gallo MP, Alloati G, **Pagliaro P**. Endogenous Cardioprotective Agents: Role in Pre and Postconditioning. *Curr Drug Targets*. 2015;16(8):843-67.
11. Tocchetti CG, Molinaro M, Angelone T, Lionetti V, Madonna R, Mangiacapra F, Moccia F, Penna C, Sartiani L, Quaini F, **Pagliaro P**. Nitroso-Redox Balance and Modulation of Basal Myocardial Function: An Update from the Italian Society of Cardiovascular Research (SIRC). *Curr Drug Targets*. 2015;16(8):895-903.
12. **Pagliaro P**, Penna C. Redox signalling and cardioprotection: translatability and mechanism. *Br J Pharmacol*. 2015 Apr;172(8):1974-95.

13. Crisafulli, A., Mancardi, D., Marongiu, E., Rastaldo, R., Penna, C., **Pagliari, P.** Preconditioning cardioprotection and exercise performance: a radical point of view (Review). *Sport Sciences for Health* 2015, 11(2), 137-151
14. Penna C, Pasqua T, Amelio D, Perrelli MG, Angotti C, Tullio F, Mahata SK, Tota B, **Pagliari P.** Cerra MC, Angelone T. Catestatin increases the expression of anti-apoptotic and pro-angiogenic factors in the post-ischemic hypertrophied heart of SHR. *PLoS One*. 2014 Aug 6;9(8):e102536.
15. Penna C, Brancaccio M, Tullio F, Rubinetto C, Perrelli MG, Angotti C, **Pagliari P** *, Tarone G*. Overexpression of the muscle-specific protein, melusin, protects from cardiac ischemia/reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2014 Jul;109(4):418. *Equal contribution
16. Penna C, Angotti C, **Pagliari P.** Protein S-nitrosylation in preconditioning and postconditioning. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2014 Jun;239(6):647-62.
17. Tullio F, Angotti C, Perrelli MG, Penna C, **Pagliari P.** Redox balance and cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2013 Nov;108(6):392.
18. Cristallini C, Cibrario Rocchietti E, Accomasso L, Folino A, Gallina C, Muratori L, **Pagliari P.** Rastaldo R, Raimondo S, Saviozzi S, Sprio AE, Gagliardi M, Barbani N, Giachino C. The effect of bioartificial constructs that mimic myocardial structure and biomechanical properties on stem cell commitment towards cardiac lineage. *Biomaterials*. 2014 Jan;35(1):92-104.
19. Penna C, Perrelli MG, Tullio F, Angotti C, Camporeale A, Poli V, **Pagliari P.** Diazoxide postconditioning induces mitochondrial protein S-nitrosylation and a redox-sensitive mitochondrial phosphorylation/translocation of RISK elements: no role for SAFE. *Basic Res Cardiol*. 2013 Sep;108(5):371.
20. **Pagliari P.** Gattullo D, Penna C. Nitroglycerine and sodium trioxodinitrate: from the discovery to the preconditioning effect. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013 Oct;14(10):698-704.
21. Penna C, Settanni F, Tullio F, Trovato L, **Pagliari P.** Alloatti G, Ghigo E, Granata R. GH-releasing hormone induces cardioprotection in isolated male rat heart via activation of RISK and SAFE pathways. *Endocrinology*. 2013 Apr;154(4):1624-35.
22. Penna C, Perrelli MG, Tullio F, Angotti C, **Pagliari P.** Acidic infusion in early reperfusion affects the activity of antioxidant enzymes in postischemic isolated rat heart. *J Surg Res*. 2013 Jul;183(1):111-8.
23. Perrelli MG, Tullio F, Angotti C, Cerra MC, Angelone T, Tota B, Alloatti G, Penna C, **Pagliari P.** Catestatin reduces myocardial ischaemia/reperfusion injury: involvement of PI3K/Akt, PKCs, mitochondrial KATP channels and ROS signalling. *Pflugers Arch*. 2013 Jul;465(7):1031-40.
24. Penna C, Perrelli MG, Karam JP, Angotti C, Muscari C, Montero-Menei CN, **Pagliari P.** Pharmacologically active microcarriers influence VEGF-A effects on mesenchymal stem cell survival. *J Cell Mol Med*. 2013 Jan;17(1):192-204.
25. Mognetti B, La Montagna G, Perrelli MG, **Pagliari P.** Penna C. Bone marrow mesenchymal stem cells increase motility of prostate cancer cells via production of stromal cell-derived factor-1 α . *J Cell Mol Med*. 2013 Feb;17(2):287-92.
26. Penna C, Tullio F, Perrelli MG, Mancardi D, **Pagliari P.** Cardioprotection against ischemia/reperfusion injury and chromogranin A-derived peptides. *Curr Med Chem*. 2012;19(24):4074-85.

27. Penna C, Pasqua T, Perrelli MG, **Pagliari P***, Cerra MC, Angelone T. Postconditioning with glucagon like peptide-2 reduces ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts: role of survival kinases and mitochondrial KATP channels. *Basic Res Cardiol.* 2012 Jul;107(4):272.
*Corresponding author
28. Penna C, Perrelli MG, **Pagliari P**. Mitochondrial pathways, permeability transition pore, and redox signaling in cardioprotection: therapeutic implications. *Antioxid Redox Signal.* 2013 Feb 10;18(5):556-99.
29. Rastaldo R, Cappello S, Di Stilo A, Folino A, Losano G, **Pagliari P**. A lipophilic nitric oxide donor and a lipophilic antioxidant compound protect rat heart against ischemia-reperfusion injury if given as hybrid molecule but not as a mixture. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012 Mar;59(3):241-8.
30. Perrelli MG, **Pagliari P***, Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: Role of mitochondria and reactive oxygen species. *World J Cardiol.* 2011 Jun 26;3(6):186-200. *Corresponding author
31. Rastaldo R, Cappello S, Folino A, Berta GN, Sprio AE, Losano G, Samaja M, **Pagliari P**. Apelin-13 limits infarct size and improves cardiac postischemic mechanical recovery only if given after ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011 Jun;300(6):H2308-15.
32. Tocchetti CG, Stanley BA, Murray CI, Sivakumaran V, Donzelli S, Mancardi D, **Pagliari P**, Gao WD, van Eyk J, Kass DA, Wink DA, Paolocci N. Playing with cardiac "redox switches": the "HNO way" to modulate cardiac function. *Antioxid Redox Signal.* 2011 May 1;14(9):1687-98.
33. Penna C, Tullio F, Perrelli MG, Moro F, Abbadessa G, Piccione F, Carriero V, Racca S, **Pagliari P**. Ischemia/reperfusion injury is increased and cardioprotection by a postconditioning protocol is lost as cardiac hypertrophy develops in nandrolone treated rats. *Basic Res Cardiol.* 2011 May;106(3):409-20.
34. Penna C, Alloatti G, Gallo MP, Cerra MC, Levi R, Tullio F, Bassino E, Dolgetta S, Mahata SK, Tota B, **Pagliari P**. Catestatin improves post-ischemic left ventricular function and decreases ischemia/reperfusion injury in heart. *Cell Mol Neurobiol.* 2010 Nov;30(8):1171-9.
35. **Pagliari P**, Penna C. Cardiac postconditioning. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Mar 1;14(5):777-9.
36. **Pagliari P**, Moro F, Tullio F, Perrelli MG, Penna C. Cardioprotective pathways during reperfusion: focus on redox signaling and other modalities of cell signaling. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Mar 1;14(5):833-50.
37. Penna C, Perrelli MG, Tullio F, Moro F, Parisella ML, Merlino A, **Pagliari P**. Post-ischemic early acidosis in cardiac postconditioning modifies the activity of antioxidant enzymes, reduces nitration, and favors protein S-nitrosylation. *Pflugers Arch.* 2011 Aug;462(2):219-33.
38. Folino A, Rastaldo R, Cappello S, Chiribiri A, **Pagliari P**, Losano G. Activity of endothelial factors on myocardial inotropy. *Minerva Cardioangiol.* 2011 Feb 1.
39. Penna C, Tullio F, Perrelli MG, Moro F, Abbadessa G, Piccione F, Carriero V, Racca S, **Pagliari P**. Ischemia/reperfusion injury is increased and cardioprotection by a postconditioning protocol is lost as cardiac hypertrophy develops in nandrolone treated rats. *Basic Res Cardiol.* 2011 May;106(3):409-20.

40. **Pagliari P**, Moro F, Tullio F, Perrelli MG, Penna C. Cardioprotective pathways during reperfusion: focus on redox signaling and other modalities of cell signaling. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Mar 1;14(5):833-50.

Dal 2010 al 1989

41. Penna C, Alloatti G, Gallo MP, Cerra MC, Levi R, Tullio F, Bassino E, Dolgetta S, Mahata SK, Tota B, **Pagliari P**. Catestatin improves post-ischemic left ventricular function and decreases ischemia/reperfusion injury in heart. *Cell Mol Neurobiol*. 2010 Nov;30(8):1171-9.
42. Rastaldo R, Cappello S, Folino A, Di Stilo A, Chegaev K, Tritto I, **Pagliari P**, Losano G. Low concentrations of an nitric oxide-donor combined with a liposoluble antioxidant compound enhance protection against reperfusion injury in isolated rat hearts. *J Physiol Pharmacol*. 2010 Feb;61(1):21-7.
43. Penna C, Tullio F, Moro F, Folino A, Merlino A, **Pagliari P**. Effects of a protocol of ischemic postconditioning and/or captopril in hearts of normotensive and hypertensive rats. *Basic Res Cardiol*. 2010 Mar;105(2):181-92.
44. Penna C, Mognetti B, Tullio F, Gattullo D, Mancardi D, Moro F, **Pagliari P***, Alloatti G. Post-ischaemic activation of kinases in the pre-conditioning-like cardioprotective effect of the platelet-activating factor. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009 Nov;197(3):175-85
45. Penna C, Perrelli MG, Raimondo S, Tullio F, Merlino A, Moro F, Geuna S, Mancardi D, **Pagliari P**. Postconditioning induces an anti-apoptotic effect and preserves mitochondrial integrity in isolated rat hearts. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul;1787(7):794-801.
46. Mancardi D, Penna C, Merlino A, Del Soldato P, Wink DA, **Pagliari P**. Physiological and pharmacological features of the novel gasotransmitter: hydrogen sulfide. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul;1787(7):864-72.
47. Penna C, Tullio F, Merlino A, Moro F, Raimondo S, Rastaldo R, Perrelli MG, Mancardi D, **Pagliari P**. Postconditioning cardioprotection against infarct size and post-ischemic systolic dysfunction is influenced by gender. *Basic Res Cardiol*. 2009 Jul;104(4):390-402.
48. Penna C, Mancardi D, Rastaldo R, **Pagliari P**. Cardioprotection: a radical view Free radicals in pre and postconditioning. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul;1787(7):781-93.
49. Penna C, Mancardi D, Tullio F, **Pagliari P**. Intermittent adenosine at the beginning of reperfusion does not trigger cardioprotection. *J Surg Res*. 2009 May 15;153(2):231-8.
50. Penna C, Mognetti B, Tullio F, Gattullo D, Mancardi D, **Pagliari P***, Alloatti G. The platelet activating factor triggers preconditioning-like cardioprotective effect via mitochondrial K-ATP channels and redox-sensible signaling. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Mar;59(1):47-54.
51. Penna C, Abbadessa G, Mancardi D, Tullio F, Piccione F, Spaccamiglio A, Racca S, **Pagliari P**. Synergistic effects against post-ischemic cardiac dysfunction by sub-chronic nandrolone pretreatment and postconditioning: role of beta2-adrenoceptor. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Dec;59(4):645-59.
52. Penna C, Mancardi D, Tullio F, **Pagliari P**. Postconditioning and intermittent bradykinin induced cardioprotection require cyclooxygenase activation and prostacyclin release during reperfusion. *Basic Res Cardiol*. 2008 Jul;103(4):368-77.
53. Penna C, Raimondo S, Ronchi S, Rastaldo R, Mancardi D, Cappello S, Losano G, Geuna S, **Pagliari P**. Early Homing of Adult Mesenchymal Stem Cells in Normal and Infarcted Isolated Beating Hearts. *J Cell Mol Med* 2008 Mar-Apr;12(2):507-21.

54. Penna C, Mancardi D, Raimondo S, Geuna S, **Pagliari P**. The paradigm of postconditioning to protect the heart. *J Cell Mol Med*. 2008 Apr 16;12(2):435-458.
55. Crisafulli A, Melis F, Tocco F, Pittau G, Lorrain L, Gori T, Mancardi D, Concu A, **Pagliari P**. Delayed preconditioning-mimetic actions of exercise or nitroglycerin do not affect haemodynamics and exercise performance in trained or sedentary individuals. *J Sports Sci*. 2007 Oct;25(12):1393-401.
56. Rastaldo R, **Pagliari P**, Cappello S, Penna C, Mancardi D, Westerhof N, Losano G. Nitric oxide and cardiac function. *Life Sci*. 2007 Aug 16;81(10):779-93.
57. Penna C, Abbadessa G, Mancardi D, Spaccamiglio A, Racca S, **Pagliari P**. Nandrolone-pretreatment enhances cardiac beta(2)-adrenoceptor expression and reverses heart contractile down-regulation in the post-stress period of acute-stressed rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Oct;107(1-2):106-13.
58. Cappello S, Angelone T, Tota B, **Pagliari P***, Penna C, Rastaldo R, Corti A, Losano G, Cerra MC. Human recombinant chromogranin A-derived vasostatin-1 mimics preconditioning via an adenosine/nitric oxide signaling mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jul;293(1):H719-27.
59. Penna C, Mancardi D, Rastaldo R, Losano G, **Pagliari P**. Intermittent activation of bradykinin B2 receptors and mitochondrial KATP channels trigger cardiac postconditioning through redox signaling. *Cardiovasc Res*. 2007 Jul 1;75(1):168-77.
60. Crisafulli A, Salis E, Tocco F, Melis F, Milia R, Pittau G, Caria MA, Solinas R, Meloni L, **Pagliari P**, Concu A. Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jun;292(6):H2988-96.
61. Crisafulli A, Tocco F, Pittau G, Lorrain L, Porru C, Salis E, **Pagliari P**, Melis F, Concu A. Effect of differences in post-exercise lactate accumulation in athletes' haemodynamics. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2006 Aug;31(4):423-31.
62. Penna C, Rastaldo R, Mancardi D, Cappello S, **Pagliari P**, Westerhof N, Losano G. Effect of endothelins on the cardiovascular system. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006 Sep;7(9):645-52.
63. Gallo MP, Ramella R, Alloati G, Penna C, **Pagliari P**, Marcantoni A, Bonafe F, Losano G, Levi R. Limited plasticity of mesenchymal stem cells cocultured with adult cardiomyocytes. *J Cell Biochem*. 2007 Jan 1;100(1):86-99.
64. **Pagliari P**. Post-infarct heart repair with granulocyte-colony stimulating factor: is it a utopian goal? *Cardiovasc Res*. 2006 Aug 1;71(3):405-7.
65. Crisafulli A, Salis E, Pittau G, Lorrain L, Tocco F, Melis F, **Pagliari P**, Concu A. Modulation of cardiac contractility by muscle metaboreflex following efforts of different intensities in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Dec;291(6):H3035-42.
66. Penna C, Rastaldo R, Mancardi D, Raimondo S, Cappello S, Gattullo D, Losano G, **Pagliari P**. Post-conditioning induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism, mitochondrial ATP-sensitive K(+) channel and protein kinase C activation. *Basic Res Cardiol*. 2006 Mar;101(2):180-9. Commentary
To
Accompany by JM Downey and MV Cohen, University of South Alabama, Mobile, AL, USA.
 "A really radical observation A comment on Penna et al. in *Basic Res Cardiol* (2006)101:180 – 189" *Basic Res Cardiol*. 2006 Mar;101(2):190-1.

67. Penna C, Cappello S, Mancardi D, Raimondo S, Rastaldo R, Gattullo D, Losano G, **Pagliari P**. Post-conditioning reduces infarct size in the isolated rat heart: Role of coronary flow and pressure and the nitric oxide/cGMP pathway. *Basic Res Cardiol*. 2006 Mar;101(2):168-79.
68. Raimondo S, Penna C, **Pagliari P**, Geuna S. Morphological characterization of GFP stably transfected adult mesenchymal bone marrow stem cells. *J Anat*. 2006 Jan;208(1):3-12.
69. Penna C., Gattullo D. **Pagliari P**. Myocardial Protection from Ischemic Preconditioning Is Not Blocked by Chronic Inhibition of Carnitine Palmitoyl-Transferase I. *Life Sciences* 2005 Sep 2;77(16):2004-17.
70. **Pagliari P**, Penna C. Rethinking The Renin-Angiotensin System And Its Role In Cardiovascular Regulation. *Cardiovas Drug Therap*. 2005 Jan;19(1):77-87.
71. Penna C, Alloatti G, Cappello S, Gattullo D, Berta G, Mognetti B, Losano G, **Pagliari P**. Platelet-activating factor induces cardioprotection in the isolated rat heart akin to ischemic preconditioning: role of phosphoinositide 3-kinase and protein kinase C activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 May;288(5):H2512-20.
72. 73.67. Penna C, Gattullo D, **Pagliari P**. The anti-inflammatory agents Siblings Nitroxyl (HNO) and Nitric Oxide (NO) in Cardioprotection. *Drug Design Reviews - Online, ISSN 1567-2697 - 2004, 1(4), 273-285*.
73. Ridnour LA, Thomas DD, Mancardi D, Donzelli S, Paolocci N, **Pagliari P**, Miranda KM, Krishna MC, Fukuto J, Grisham MB, Mitchell JB, Espey MG, Wink DA: Antioxidant properties of nitric oxide in cellular physiological and pathophysiological mechanisms. The implications of biological balance between NO and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents - ISSN 1568-0142- 2004, 3(3), 181-188*.
74. Di Pancrazio F, Mavelli I, Isola M, Losano G, **Pagliari P**, Harris DA, Lippe G. In vitro and in vivo studies of F0F1ATP synthase regulation by inhibitor protein IF1 in goat heart. *Biochemical et Biochim Biophys Acta (BBA) - Bioenergetics* 2004 Sep;182 (1):11-20.
75. **Pagliari P**, Penna C, Rastaldo R, Mancardi D, Crisafulli A, Losano G, Gattullo D. Endothelial cytochrome P450 contributes to the acetylcholine-induced cardiodepression in isolated rat hearts. *Acta Physiol Scand*. 2004 Sep;182(1):11-20.
76. Crisafulli A, Carta C, Melis F, Tocco F, Frongia F, Santoboni Um U, **Pagliari P**, Concu A. Hemodynamic responses following intermittent supramaximal exercise in athletes. *Exp Physiol*. 2004 Nov;89(6):665-74.
77. Penna C, **Pagliari P**, Rastaldo R, Di Pancrazio F, Lippe G, Gattullo D, Mancardi D, Samaja M, Losano G, Mavelli I. F0F1 ATP synthase activity is differently modulated by coronary reactive hyperemia before and after ischemic preconditioning in the goat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Nov;287(5):H2192-200.
78. Crisafulli A, Melis F, Tocco F, Santoboni UM, Lai C, Angioy G, Lorrain L, Pittau G Concu A, **Pagliari P**. Exercise-induced and nitroglycerin-induced myocardial preconditioning improves hemodynamics in patients with angina. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Jul;287(1):H235-42.
79. **Pagliari P**, Gattullo D. Role of the Fuel Utilized by the Tissues on Coronary Vessel Response to Physical Stimuli in Isolated Rat Hearts. *Physiol Res*. 2004;53(1):27-34.
80. Wink DA, Miranda KM, Katori T, Mancardi D, Thomas DD, Ridnour L, Espey M, Feelisch M, Colton CA, Fukuto JM, **Pagliari P**, Kass DA, Paolocci N. Orthogonal properties of redox

- siblings nitroxyl and nitric oxide in the cardiovascular system: a novel paradigm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Dec, 285(6): H2264-76
81. Penna C, **Pagliari P**, Cappello S, Mancardi D, Raffaella Rastaldo, Donatella Gattullo, Gianni Losano. Coronary vasculature in ischaemic preconditioning. *Recent Research Developments in Life Sciences* 2003 Sep 1;13-26.
 82. **Pagliari P**. Differential Biological Effects of Products of Nitric Oxide (NO) Synthase: It Is Not Enough To Say NO. *Life Sci*. 2003 Sep 12;73:2137-2149.
 83. **Pagliari P**, Mancardi D, Rastaldo R, Penna C, Gattullo D, Miranda KM, Feelisch M, Wink DA, Kass DA, Paolocci N. Nitroxyl affords thiol-sensitive myocardial protective effects akin to early preconditioning. *Free Radic Biol Med*. 2003 Jan 1;34(1):33-43.
 84. Crisafulli A, Scott AC, Wensel R, Davos CH, Francio DP, **Pagliari P**, Coats AJS, Concu A, Piepoli MF. Muscle Metaboreflex-induced Increases in Stroke Volume *Med Sci Sport Exe*. 2003 Feb; 35: 221-8.
Commentary To Accompany by Paul J. Fadel, Ph.D. University of Texas Southwestern Medical Center Dallas, TX. *Med Sci Sport Exe*. 2003 Feb; 35: 229.
 85. **Pagliari P**, Chiribiri A, Gattullo D, Penna C, Rastaldo R, Recchia FA. Fatty Acids Are Important for the Frank-Starling Mechanism and Gregg Effect but Not for Catecholamine Response in Isolated Rat Hearts. *Acta Physiol Scand*. 2002 Nov;176(3):167-176.
 86. **Pagliari P**, Chiribiri A, Rastaldo R, Mancardi D, Penna C, Gattullo D, Losano G. Ischemic preconditioning changes the pattern of coronary reactive hyperemia regardless of mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel blockade. *Life Sci*. 2002 Sep 27;71(19):2299-309.
 87. **Pagliari P**, Rastaldo R, Losano G, Gattullo D. Mitochondrial ATP-sensitive channel opener does not induce vascular preconditioning, but potentiates the effect of a preconditioning ischemia on coronary reactive hyperemia in the anesthetized goat. *Pflugers Arch*. 2001 Nov;443(2):166-74.
 88. Rastaldo R, Penna C, **Pagliari P**. Comparison between the effects of pentobarbital or ketamine/nitrous oxide anesthesia on metabolic and endothelial components of coronary reactive hyperemia. *Life Sci*. 2001 Jun 29;69 (6):729-738.
 89. Rastaldo R, Paolocci N, Chiribiri A, Penna C, Gattullo D, **Pagliari P**. Cytochrome P-450 metabolite of arachidonic acid mediates bradykinin-induced negative inotropic effect. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Jun;280(6):H2823-32.
 90. Paolocci N*, **Pagliari P***, Isoda T, Saavedra FW, Kass DA. Role of calcium-sensitive K⁽⁺⁾ channels and nitric oxide in in vivo coronary vasodilation from enhanced perfusion pulsatility. *Circulation*. 2001 Jan 2;103(1):119-24.
*The first 2 authors contributed equally to this work.
 91. **Pagliari P**, Gattullo D, Rastaldo R, Losano G. Ischemic preconditioning: from the first to the second window of protection. *Life Sci*. 2001 May 25;69(1):1-15.
 92. Guiot C, Merletti A, **Pagliari P**, Losano G. Model-based assessment of pressure and flow-dependent coronary responses following abrupt pressure drops. *Comput Biol Med*. 2000 May;30(3):111-26.
 93. **Pagliari P**, Paolocci N, Isoda T, Saavedra WF, Sunagawa G, Kass DA. Reversal of glibenclamide-induced coronary vasoconstriction by enhanced perfusion pulsatility: possible role for nitric oxide. *Cardiovasc Res*. 2000 Mar;45(4):1001-9.

94. **Pagliari P.** Regulation of basal myocardial function by NO. *Cardiovasc Res.* 1999 Oct;44(1):223-4.
95. Gattullo D, **Pagliari P**, Marsh NA, Losano G. New insights into nitric oxide and coronary circulation. *Life Sci.* 1999;65(21):2167-74.
96. **Pagliari P**, Senzaki H, Paolocci N, Isoda T, Sunagawa G, Recchia FA, Kass DA. Specificity of synergistic coronary flow enhancement by adenosine and pulsatile perfusion in the dog. *J Physiol.* 1999 Oct 1;520 Pt 1:271-80.
97. Gattullo D, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P**, Westerhof N. Ischaemic preconditioning changes the pattern of coronary reactive hyperaemia in the goat: role of adenosine and nitric oxide. *Cardiovasc Res.* 1999 Apr;42(1):57-64.
98. **Pagliari P**, Penna C, Gattullo D. The effects of ischemic preconditioning on resting coronary flow and reactive hyperemia: involvement of A1 adenosine receptors. *Life Sci.* 1999;64(12):1071-8.
99. **Pagliari P**, Gattullo D, Linden RJ, Losano G, Westerhssof N. Systolic coronary flow impediment in the dog: role of ventricular pressure and contractility. *Exp Physiol.* 1998 Nov;83(6):821-31.
100. Marsh N, Gattullo D, **Pagliari P**, Losano G. The Gaboon viper, *Bitis gabonica*: hemorrhagic, metabolic, cardiovascular and clinical effects of the venom. *Life Sci.* 1997;61(8):763-9.
101. **Pagliari P**, Dalla Valle R, Gattullo D, Merletti A, Marsh NA. The heart rate after inhibition of nitric oxide release in the anaesthetized dog. *Gen Pharmacol.* 1996 Jun;27(4):695-9.
102. Losano G, Gattullo D, **Pagliari P**. Myocardial, neural and vascular aspects of ischemic preconditioning. *Life Sci.* 1996;59(15):1185-92. Review.
103. Gattullo D, **Pagliari P**, Linden RJ, Merletti A, Losano G. The role of nitric oxide in the initiation and in the duration of some vasodilator responses in the coronary circulation. *Pflugers Arch.* 1995 May;430(1):96-104.
104. Losano G, Gattullo D, **Pagliari P**. Properties of the myocardium affecting the coronary circulation. *Cardioscience.* 1995 Mar;6(1):13-7. (Confluito in *Cardiovasc Res*)
105. Losano G, **Pagliari P**, Gattullo D, Marsh NA. Control of coronary blood flow by endothelial release of nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994 Oct;21(10):783-9.
106. Gattullo D, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P**. Transient effects of quick changes in myocardial metabolism and perfusion pressure on coronary vasomotor responses. *Basic Res Cardiol.* 1994 Jul-Aug;89(4):341-53.
107. Gattullo D, Dalla Valle R, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P**. Increases in coronary intravascular pressure during maximal coronary vasodilatation in the anaesthetized dog. *Cardiology.* 1994;84(2):89-98.
108. Gattullo D, **Pagliari P**, Dalla Valle R. The effect of the inhibition of the endothelial release of nitric oxide on coronary reactive hyperaemia in the anaesthetized dog. *Life Sci.* 1994;54(12):791-8.
109. Gattullo D, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P**, Westerhof N. Ventricular distension and diastolic coronary blood flow in the anaesthetized dog. *Basic Res Cardiol.* 1993 Jul-Aug;88(4):340-9.

110. Gattullo D, Dambrosio M, Federici A, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P**. Diastolic-systolic differences in coronary blood flow: effect of stenosis and tachycardia in the anaesthetized dog. *Physiol. Res.*, 1993;43, 373-81.
111. Gattullo D, Casalucci D, Gastaldi L, Morello M, **Pagliari P**. The effect of pure right ventricular ischemia on right and left ventricular performance in the anesthetized dog. *Cardiology*. 1993;83(1-2):61-70.
112. Gattullo D, Linden RJ, Losano G, Soardo GP, **Pagliari P**. "Resistance" to left ventricular outflow studied in anesthetized dogs. *J Med*. 1993;24(6):369-83.
113. Gattullo D, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P**, Westerhof N. Coronary flow and left ventricular pressure during diastole in the anaesthetized dog. *Exp Physiol*. 1992 Mar;77(2):397-400.
114. Alloatti G, Gattullo D, Losano G, Marsh NA, **Pagliari P**, Vono P. The mechanical effects of rhinoceros horned viper (*Bitis nasicornis*) venom on the isolated perfused guinea-pig heart. *Exp Physiol*. 1991 Jul;76(4):611-4.
115. Alloatti G, Gattullo D, Dalla Valle R, Marsh NA, **Pagliari P**, Vono P. The haemodynamic effect of *Bitis nasicornis* (rhinoceros horned viper) venom. *Gen Pharmacol*. 1991;22(1):203-6.
116. Alloatti G, Gattullo D, Marsh NA, **Pagliari P**, Vono P. The mechanical and electrical effects of rhinoceros viper (*Bitis nasicornis*) venom on the isolated perfused guinea pig heart and atrial preparations. *Life Sci*. 1991;49(21):1539-48.
117. Gattullo D, Hyslop S, Marsh NA, **Pagliari P**, Vono P. Acidotic effect of gaboon viper (*Bitis gabonica*) venom in the urethane-anaesthetized rat. *Gen Pharmacol*. 1991;22(1):199-202.
118. Dambrosio M, Gattullo D, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P**, Vono P. Coronary myogenic responses to abrupt changes in aortic blood pressure in anaesthetized dogs. *Exp Physiol*. 1990 Sep;75(5):725-8.
119. Gattullo D, Hyslop S, Marsh NA, **Pagliari P**, Vono P. Acid-base, plasma lactate and glucose changes in the rabbit following administration of Gaboon viper (*Bitis gabonica*) venom. *Life Sci*. 1989;45(20):1893-901.

Riviste a carattere nazionale:

1. Rastaldo R, Penna C, Cappello S, Mancardi D, **Pagliari P**, Losano G. [Ischemic postconditioning: an effective strategy of myocardial protection?] *G Ital Cardiol (Rome)*. 2006 Jul;7(7):464-73.
2. Losano G, Penna C, Cappello S, **Pagliari P**. Azione dell'Apelina e dei recettori APJ sulla contrattilità miocardica e sul tono vasomotore. *Ital Heart J Suppl*2005 May;6(5):272-8.
3. **Pagliari P**. La Via Metabolica del Citocromo P-450 Endoteliale e la Contrattilità Cardiaca. *Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino*. 2003 CLXVI
4. **Pagliari P**, Chiribiri A, Mancardi D, Rastaldo R, Gattullo D, Losano G. Coronary Endothelial Dysfunction After Ischemia and Reperfusion and Its Prevention by Ischemic Preconditioning *Ital Heart J* 2003 Jun; 4(6):383-394.
5. **Pagliari P**. The endothelial cytochrome p450 pathway and cardiac contractility. *Journal Biological Research* 2003 n.1 vol LXXIX pag 31-32
6. **Pagliari P**, Gattullo D, Rastaldo R, Losano G. Involvement of nitric oxide in ischemic preconditioning. *Ital Heart J* 2001 Sep;2(9):660-8.
7. **Pagliari P**, Rastaldo R, Paolocci N, Gattullo D, Losano G. The endothelium-derived hyperpolarizing factor: does it play a role in vivo and is it involved in the regulation of vascular tone only? *Ital Heart J*. 2000 Apr;1(4):264-8.
8. Losano G, Gattullo D, Merletti A, **Pagliari P**, Penna C. Endothelial control of coronary circulation. *Cardiologia*. 1998 Jan;43(1):17-24.
9. G. Losano, **P. Pagliaro**. Il preconditionamento ischemico del miocardio. *Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino*. 160, 367-378, 1997.
10. Gattullo D, **Pagliari P**, Losano G. Mechanisms of ischemic preconditioning: relation with ischemia-reperfusion injury. *G Ital Cardiol*. 1997 Mar;27(3):288-96.
11. **Pagliari P**, Gattullo D, Merletti A, Losano G, Marsh NA. Heart rate decrease after inhibition of nitric oxide release in the anaesthetized dog. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1995 Mar-Apr;71(3-4):75-81.
12. **Pagliari P**. Ruolo del radicale NO (Ossido Nitrico) nella regolazione del circolo coronarico. *Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino*, CLVII, 140-157, 1994.
13. Gattullo D, Linden RJ, Merletti A, **Pagliari P**. Endothelium and coronary reactive hyperaemia. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1993 Jul-Aug;69(7-8):431-7.
14. Gattullo D, **Pagliari P**, Dalla Valle R, Losano G, Linden RJ. The effect of maximal vasodilation on the distensibility of the coronary vascular bed. *Cardiologia*. 1993 May;38(5):305-10.
15. G. Losano, M. Dambrosio, **P. Pagliaro**. Morfologia della curva del flusso coronarico sinistro dopo stenosi di un grosso ramo arterioso epicardico. *Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino*, 154, 197-212,1992.
16. **Pagliari P**, Vono P. Ventricular volume and coronary flow. *Cardiologia*.1991 Aug;36(8):643-52.
17. Gattullo D, Losano G, Marsh NA, **Pagliari P**, Vacca G, Vono P. Artificial respiration and survival time in anaesthetized rat after injection of gaboon viper (*Bitis gabonica*) venom. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1986 Jan 31;62(1):143-9.
18. Gattullo D, Losano G, **Pagliari P**, Vacca G, Vono P. A quantitative comparison between the two phases of the ventricular ejection. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1985 Jun 30;61(6):803-9.

Lavori in corso di preparazione o sottomessi per la valutazione:

1. **Pagliari P, Bertinaria M, Collino M et al** *Inhibition of NLRP3 activation in the heart*

2. *Pagliari P, Deidda M et al Novel Insights in Pathophysiology of antiproliferative drugs-induced cardiotoxicity and Cardioprotection*
3. *Pagliari P, Geuna S et al Role of Neuregulin receptors in cardioprotection*
4. *Pagliari P, Giachino C et al, Cardioprotection of PLGA/gelatin cardiac patches functionalized with Adenosine in a large-animal model of ischemia and reperfusion injury: a proof-of-concept;*
5. *Pagliari P, Mele D Pathophysiology of Anthracycline Cardiotoxicity*
6. *Pagliari P, Novo G et al Role of Biomarkers in Monitoring Antiproliferative Cardiotoxicity*
7. *Pagliari P, Roetto et al Role of Tfr2 in cardioprotection in aging*
8. *Pagliari P, Spallarossa P et al A Recommended Approach to the Management of Anthracycline- Based Chemotherapy*
9. *Pagliari P, Tocchetti et al Preventing Antiproliferative Drug-Related Cardiomyopathy: Old and New Therapeutic Strategies*

Libri e Capitoli di Libri scientifici:

1. *Capitolo* 2007 ISBN 81-308-0-148-5 New insight into cardiovascular apparatus during exercise. Physiological and Physio-pathological aspects. Autori Vari Research Signpost (234 pagine) Capitolo : Exercise and vascular endothelium functions da Pag.169 a Pag.204 Autori: **P Pagliaro**.
2. *Capitolo* 2007 ISBN 1-60021-379-0 New Research on Signal Transduction Autori Vari. Nova Science Publishers (260 pagine) Capitolo: Postconditioning the Heart da Pag.231 a Pag.250 Autori : **P Pagliaro** and C Penna.
3. *Capitolo* 2006 ISBN 1826-8838 Proceedings 78° Convegno SIBS Journal of Biological Research Vol. LXXXI, N. 1, 2006 Autori vari. Rubbettino Editore (116 pagine) Capitolo : The isolated beating heart as a model for stem cell transplantation studies da Pag.45 a Pag.49. Autori: **P. Pagliaro**, C. Penna, S. Raimondo, S. Geuna
4. *Capitolo* 2003 ISBN 88-498-0859-3 Proceedings 77° Convegno SIBS in Journal of Biological Research Vol. LXXIX, N. 1, 2003 Autori vari. Rubbettino Editore (112 pagine) Capitolo: The Endothelial Cytochrome P-450 Pathway and Cardiac Contractility da Pag.40 a Pag.44 Autori : **Pagliari P**
5. *Capitolo* 2003 ISBN 81-271-0024-2 Recent Research Developments in Life Sciences. Autori vari. Research Signpost (251 pagine) Capitolo: Coronary vasculature in ischaemic preconditioning da Pag.13 a Pag.26 Autori: Penna C, **Pagliari P**, Cappello S, Mancardi D, Rastaldo R, Gattullo D, Losano G
6. *Capitolo* 2002 ISBN *Non Noto*. Cuore ed attività fisica: prevenzione e riabilitazione. Autori Vari CLUEB Editrice Bologna. (70 pagine) Capitolo: La risposta endoteliale e coronarica all'attività fisica. da Pag.15 a Pag.22 Autori : **P Pasquale**
7. *Capitolo* 2001 ISBN 0-415-26904-0 EDHF 2000. Autori Vari. Taylor & Francis, London and N. Y. (502 pagine) Capitolo: Role of Charybdotoxin/Apamin Sensitive K⁺Ca Channels in Pulsatile Perfusion- Mediated Coronary Vasodilatation in vivo. da Pag.304 a Pag.312 Autori : Paolucci N, Isoda T, Saavedra WF, **Pagliari P**, Kass DA
8. *Capitolo* 1998 ISBN *Non noto*. In Lo sport: un amico del cuore. Autori Vari. Editrice Tam Tam Cagliari (50 pagine) Capitolo : Relazione tra pressione pulsatoria e flusso coronarico. da Pag.20 a Pag.21 Autori : **P Pagliaro**

Libri e capitoli di libri didattici:

1. **Libro** 2006 ISBN 88-491-2597-6 **Introduzione all'Emodinamica** Losano G, **Pagliari P.** CLUEB (134 pagine)
2. **Libro** 2013 ISBN 978-87-92-982063 **Fisiologia Cardiovascolare: Un Approccio Integrato.** G Losano, R Rastaldo, A Chiribiri, **Pagliari**, River Publishers
3. **TRADUZIONE capitoli: Fisiologia medica di Ganong; 2011, ISBN: 978-88-299-2113-3 Piccin**
4. **Capitoli: AAVV, Compendio di fisiologia umana, 2012, ISBN: 978-88-299-2185-0, Piccin**
5. **Capitoli: AAVV, Principi di Fisiologia, 2012, ISBN: 8879597221 Edises**
6. **CURATELA capitoli: Guyton e Hall, Fisiologia Medica, 2012, ISBN: 8821432297 Elsevier**
7. **Capitoli: AAVV, Fisiologia Umana, 2015, ISBN: 9788895033594 Poletto**

Comunicazione a congressi

Il Prof. Pagliaro è autore di **oltre 200 abstracts** presentati in congressi nazionali ed internazionali. Molti di questi abstracts sono stati presentati dal Prof Pagliaro ai meetings della **Physiological Society di Londra**, dell'**American Heart Association**, dell'**International Society for Heart Research**, della **Società Italiana di Fisiologia**, della **Società Italiana di Cardiologia** e della **Società Italiana di Ricerche Cardiovascolari**.

Abstracts più Significativi

Selezione di Abstracts Meetings (WoS 2015-2009)

1. Tullio F, Femminò S, Alloatti G, Angelone T, Cerra MC, De Cindio B, Lupi F, Quintieri AM, **Pagliari P**, Penna C. Spread bio oil diet and cardiac response to ischemia/reperfusion: A preliminary study in mice. **Vascular Pharmacology** 75, 51, 2015
2. Penna C, Alloatti G, Angelone T, Cerra MC, Femminò S, Gallo MP, Ghigo E, **Pagliari P**, Rocca C, Tullio F. Obestatin exerts post-conditioning-like cardioprotective effects via nitrosative/oxidative signaling. **Vascular Pharmacology** 75, 52, 2015
3. Angotti C, Penna C, Venier-Julienne MC, Sindji L, Angelone T, Montero-Menei C, **Pagliari P**. Role of catestatin as such or slowly released by fibronectin-coated pharmacologically-active-microcarriers (Fn-Pam) in limiting hypoxic-induced cell death. **Vascular Pharmacology** 75, 40-41, 2015
4. Femminò S, Chiazza F, Mastrocola R, Tullio F, Penna C, Nigro D, Alloatti G, Cocco M, Garella D, Bertinaria M, **Pagliari P**, Aragno M, Collino M. Is NLRP3 inflammasome a new pharmacological target in myocardial ischemia/reperfusion injury? **Vascular Pharmacology** 75, 51, 2015
5. Tullio F, Chiazza F, Mastrocola R, Penna C, Nigro D, Fracasso V, Alloatti G, Fantozzi R, Aragno M, Collino M, **Pagliari P**. Exacerbation of myocardial ischemia/reperfusion injury induced by high-fat-high-fructose (HFHF) diet: Role of NLRP3 inflammasome. **Vascular Pharmacology** 75, 65-66, 2015
6. Angelone T, Penna C, De Francesco EM, Pasqua T, Rocca C, Cantafio P, Femminò S, Filice E, **Pagliari P**, Maggiolini M. Pre-conditioning cardioprotection mediated by the estrogen receptors in spontaneously hypertensive female rats. **Vascular Pharmacology** 75, 45, 2015
7. Boero M, Tullio F, Pellegrino RM, Palmieri A, **Pagliari P**, Saglio G, Penna C, Roetto A. TFR2 beta isoform has a role in cardiac iron metabolism. *Am J Hematology*. 88, 5: E224-E224, 2013
8. Berta GN, Rastaldo R, Di Scipio F, Sprio AE, Salamone P, Folino A, Pagliari F, Pagliari S, Forte G, **Pagliari P**, Di Nardo P, Losano G. Adult stem cells meet three-dimensional culture environments: a perspective in myocardial tissue restoring. **Adult Stem Cell Standardization- Technology in Biology and Medicine**. 1, 1-8, 2011
9. Catestatin Improves Post-Ischemic Left Ventricular Function and Decreases Ischemia/Reperfusion Injury in Heart By: Penna, Claudia; Alloatti, Giuseppe; Gallo, Maria Pia; **Pagliari, Pasquale** et al. Conference: 15th International Symposium on Chromaffin Cell Biology Location: Merida, MEXICO

Date: NOV 12-16, 2009 CELLULAR AND MOLECULAR NEUROBIOLOGY Volume: 30 Issue: 8
Special Issue: SI Pages: 1171-1179 Published: NOV 2010

10. Cardioprotection: A radical view Free radicals in pre and postconditioning By: Penna, Claudia; Mancardi, Daniele; Rastaldo, Raffaella; **Pagliari, Pasquale** et al. Conference: Experimental Biology 2008 Annual Meeting Location: San Diego, CA Date: APR 05-09, 2008 Sponsor(s): Amer Soc Pharmacol & Expt Therapeut; Amer Soc Investigat Pathol; Amer Soc Nutr; Amer Soc Biochem & Mol Biol; Amer Assoc Immunologists; Amer Assoc Anatomists; Amer Physiol Soc BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-BIOENERGETICS Volume: 1787 Issue: 7 Pages: 781-793 Published: JUL 2009
11. Postconditioning induces an anti-apoptotic effect and preserves mitochondrial integrity in isolated rat hearts By: Penna, Claudia; Perrelli, Maria-Giulia; Raimondo, Stefania; **Pagliari, Pasquale** et al. Conference: Experimental Biology 2008 Annual Meeting Location: San Diego, CA Date: APR 05-09, 2008 Sponsor(s): Amer Soc Pharmacol & Expt Therapeut; Amer Soc Investigat Pathol; Amer Soc Nutr; Amer Soc Biochem & Mol Biol; Amer Assoc Immunologists; Amer Assoc Anatomists; Amer Physiol Soc BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-BIOENERGETICS Volume: 1787 Issue: 7 Pages: 794-801 Published: JUL 2009
12. Physiological and pharmacological features of the novel gasotransmitter: Hydrogen sulfide By: Mancardi, Daniele; Penna, Claudia; Merlino, Annalisa; **Pagliari, Pasquale** et al. Conference: Experimental Biology 2008 Annual Meeting Location: San Diego, CA Date: APR 05-09, 2008 Sponsor(s): Amer Soc Pharmacol & Expt Therapeut; Amer Soc Investigat Pathol; Amer Soc Nutr; Amer Soc Biochem & Mol Biol; Amer Assoc Immunologists; Amer Assoc Anatomists; Amer Physiol Soc BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-BIOENERGETICS Volume: 1787 Issue: 7 Pages: 864-872 Published: JUL 2009
13. Mancardi D, **Pagliari P**, Penna C. Involvement of mitochondria in the protective effect of hydrogen sulfide against oxidative stress in cardiomyocytes. **Comparative Biochemistry and Physiology. Molecular and Integrative Physiology** 150, 3S, S126-S126, 2008.
14. **Pagliari P**, Penna C, Mancardi D. ROS in cardiac ischemic pre- and post-conditioning. **Comparative Biochemistry and Physiology. Molecular and Integrative Physiology** 150, 3S, S125-S126, 2008
15. Preconditioning-like effect of the platelet activating factor (PAF): Pre- and post-ischemic signaling pathway in isolated rat hearts By: Penna, C.; Mognetti, B.; Tullio, F.; **Pagliari, Pasquale** et al. Conference: Annual Meeting of the Society-for-Experimental-Biology Location: Marseille, FRANCE Date: JUL 06-10, 2008 Sponsor(s): Soc Expt Biol COMPARATIVE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY A-MOLECULAR & INTEGRATIVE PHYSIOLOGY Volume: 150 Issue: 3 Supplement: S Pages: S128-S128 Published: JUL 2008

Selezione di Abstracts (2008-1990):

1. Penna C, Mognetti B, Tullio F, Gattullo D, Mancardi D, Alloatti G, **Pagliari P**. Preconditioning-Like Cardioprotective Effect of the Platelet Activating Factor: Pre- And Post-Ischemic Signaling Pathway. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology** 44, 4, Addendum Abs 270, 2008.
2. Mancardi D, Tullio F, Raimondo S, Rastaldo R, Penna C, **Pagliari P**. Protective Effect of Hydrogen Sulfide Against Oxidative Stress of Myoblasts. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology** 44, 4, Addendum Abs 271, 2008.
3. Mancardi D, Tullio F, Perrelli MG, Moro F, **Pagliari P**, Penna C. Intermittent Adenosine at the Beginning of Reperfusion Does Not Trigger Cardioprotection. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology** 44, 4, Addendum Abs 272, 2008.
4. Cerra MC, Angelone T, Cappello S, Rastaldo R, Quintieri AM, Pulerà E, **Pagliari P**, Tota B, Losano G. Vasostatin-1: Effects on myocardial contractility and cardioprotection **Journal of Molecular and Cellular Cardiology** 42, 6, S1, Page S111, 2007
5. **Pagliari P**, Mancardi D, Penna C, Cappello S, Tocchetti CG, Wink DA, Losano GA, Paolocci N. Nitroxyl requires calcitonin gene-related peptide (CGRP) signaling but not protein kinase C to afford early-preconditioning effect in rat heart. **Journal of The American College of Cardiology** 45 (3 Suppl. A): 252A-252A, 2005

6. **Pagliari P**, Rastaldo R, Penna C, Mancardi D, Cappello S, Losano GA. Nitric oxide (NO)-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) pathway is involved in ischemic postconditioning in the isolated rat heart. **CIRCULATION** 110: III-136, 2004
7. Gallo MP, Penna C, Marcantoni A, Levi RC, **Pagliari P**, Gattullo D, Losano G, Alloatti G. Differentiation of adult marrow stem cells of the rat in coculture with adult cardiomyocytes **J Physiol (Lond)** 555P, C9, 2004
8. **Pagliari P**, Penna C, Cappello S, Gattullo D, Losano GA. Guanylyl-Cyclase in Ischaemic Postconditioning in the Isolated Rat Heart. **J Physiol (Lond)** 560P, C36, 2004.
9. Paolucci N, **Pagliari P**, Mancardi D, Champion H, Miranda KM, Hoover DB, Hare JM, Feelisch M, Kass DA, Wink DA. THE CARDIOVASCULAR EFFECTS OF HNO/NITROXYL. *2nd International Conference Nitric Oxide Society*
10. Rastaldo R, **Pagliari P**, Gattullo D, Lippe G, Di Pancrazio F, Mavelli I, Losano G. Inhibition of mitochondrial F₀F₁ ATPsynthase by IF1 during coronary reactive hyperaemia in preconditioned goat heart **J PHYSIOL (Lond)** 543P, S016, 2002.
11. **Pagliari P**, Paolucci N, Mancardi D, Penna C. Nitroxyl anion induces redox-sensitive myocardial protective effects akin to ischaemic preconditioning in isolated rat hearts **J PHYSIOL (Lond)** 543P, 40P, 2002
12. **Pagliari P**, Rastaldo R, Mancardi D, Recchia FA. Inhibition of fatty acids utilization impairs Frank-Starling and Gregg phenomenon, but not catecholamine, response **FASEB J** 16,4, A492-A492 Part 1 2002
13. **Pagliari P**, Chiribiri A, Mancardi D, Penna C, Rastaldo R. Induction of myocardial protection against ischemia/reperfusion injuries by nitroxyl anion. **SIF Ancona 2001**
14. Rastaldo R, **Pagliari P**, Gattullo D, Losano G. Vascular preconditioning is independent of mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel activation. **SIF Ancona 2001**
15. **Pagliari P**, The endothelial cytochrome P-450 in the control of myocardial contractility. **Pflug Arch Eur Physiol** 442, R11, 2001
16. **Pagliari P**, Rastaldo R, Recchia FA. The inhibition of fatty acids utilization impairs the performance of rat heart during increase in workload. **Pflug Arch Eur Physiol** 442, R58 2001
17. **Pagliari P**, Mancardi D, Rastaldo R, Penna C, Wink DA, Kass DA, Paolucci N. Nitroxyl anion is a preconditioning agent in isolated rat heart **CIRCULATION** 104 (17): 1265 Suppl. S 2001
18. Mancardi D, **Pagliari P**, Penna C, Rastaldo R, Losano G, Gattullo D. Metabolic aspects of the increase of the force of contraction in isolated rat hearts. **Ital Heart J** 2001, 2(Suppl 3):57S.
19. **Pagliari P**, Rastaldo R, Chiribiri A, Gattullo D, Losano G. Nitroxyl anion in myocardial protection against ischemia reperfusion injuries. **Ital Heart J** 2001, 2(Suppl 3):63S.
20. **Pagliari P**, Chiribiri A, Rastaldo R. Potentiation of bradykinin (BK)-induced cardiodepression by pretreatment with 14,15-epoxy-eicosa-trienoic acid (EET) in the rat heart **CIRCULATION** 102 (18): 359 Suppl. S, 2000
21. Paolucci N, **Pagliari P**, Isoda T, et al. Ca²⁺-dependent K⁺ channels and nitric oxide co-determine in vivo coronary flow enhancement by pulsatility in anaesthetized dogs **J PHYSIOL-LONDON** 525: 91P-92P Suppl. S JUN 2000
22. **Pagliari P**, Rastaldo R, Penna C, et al. Coronary reactive hyperaemia after diazoxide and ischaemic preconditioning in the anaesthetized goat **J PHYSIOL-LONDON** 525: 92P-92P Suppl. S JUN 2000
23. Rastaldo R, Gattullo D, Losano G, Penna C, **Pagliari P**. The negative inotropic effect of bradykinin is potentiated by pretreatment with 14,15-epoxyeicosatrienoic acid in the rat heart **J PHYSIOL-LONDON** 525:4P-94P Suppl. S, 2000
24. Lippe G, Di Pancrazio F Comelli M **Pagliari P**, Gattullo D, Rastaldo R, Losano G, Mavelli I. *In vivo* modulation of F₀F₁ ATP synthase by inhibitor protein IF1 during coronary reactive hyperemia and ischemic preconditioning in goat heart **EBEC 11: E17** In Eleventh European Bioenergetic Conference (9-14 Sept 2000) Sussex, UK.
25. **Pagliari P**, Rastaldo R, Recchia FA. Impairment of the Frank-Starling mechanism and of the Gregg phenomenon during inhibition of fatty acid utilization in isolated rat heart. **Heart and Vessels** 380 (S13):14, 2000.
26. **Pagliari P**, Rastaldo R, Paolucci N. Pretreatment with 14,15-epoxy-eicosa-trienoic acid potentiates bradykinin-induced cardiodepression in isolated rat heart. **Heart and Vessels** 380 (S13):15, 2000.

27. **Pagliari P**, Paolocci N, Rastaldo R, et al. Inhibition of cytochrome P-450 (CytP450) activity avoids the bradykinin(BK)-mediated negative inotropic effect **CIRCULATION** 100 (18): 616 Suppl. S NOV 2 1999
28. Isoda T, Paolocci N, Sunagawa G, **Pagliari P**, Kass DA. Influence of KCa^{2+} channel blockade on basal versus pulse-perfusion stimulated coronary flow in vivo: Critical interaction with nitric oxide synthase activity **CIRCULATION** 100 (18): 3288 Suppl. S NOV 2 1999
29. **Pagliari P**, Senzaki H, Kass DA. In vivo coronary vasoconstriction by K-ATP channel inhibition but not arginine vasopressin is offset by elevating perfusion pulse pressure to trigger nitric oxide release **CIRCULATION** 98 (17): 711 Suppl. S OCT 27 1998
30. **Pagliari P**, Senzaki H, Kass DA Pulse pressure-enhanced coronary flow in dogs: does it alter energetics or flow distribution, and is it modulated by contractility? **J PHYSIOL-LONDON** 507P: 56P-56P, 1998
31. **Pagliari P**, Linden RJ, Losano G, et al. Coronary reactive hyperaemia after ischaemic preconditioning in the anaesthetized goat: no role of adenosine A(1) receptors **J PHYSIOL-LONDON** 507P: 56P-57P, 1998
32. **Pagliari P**, Paolocci N, Isoda T, Sunagawa G, Kass DA. In Vivo coronary vasodilation by Cytochrome P-450 inhibitor proadifen is enhanced by elevating perfusion pulse pressure partially triggering Nitric Oxide release. In Nitric Oxide: Basic research and clinical application. **Programme & Abstracts, Euroconferences** (October 15-16, 1998) Institut Pasteur Paris.
33. **Pagliari P**, Senzaki H, Cao S, et al. Specificity of adenosine-mediated enhancement of coronary flow rise due to increased perfusion pulse-pressure **CIRCULATION** 96 (8): 1736-1736 Suppl. S, 1997
34. Gattullo D, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P**, Penna C. Coronary reactive hyperaemia after ischaemic preconditioning in the anaesthetized goat: No effect of nitric oxide (NO) **J PHYSIOL-LONDON** 501P: P67-P67, 1997
35. Gattullo D, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P**, Penna C. Vascular aspects of ischaemic preconditioning in the goat. **PFLUG ARCH EUR J PHY** 434 (3): 5-5, 1997
36. Gattullo D, **Pagliari P**, Losano G, et al. Nitric oxide inhibition and coronary reactive hyperaemia after ischaemic preconditioning in the anaesthetized goat. **PFLUG ARCH EUR J PHY** 434 (2): 3-3, 1997
37. Gattullo D, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P** et al. Systolic coronary blood flow and myocardial contraction in the anaesthetized dog **J PHYSIOL-LONDON** 494P: P97-P97, 1996
38. Gattullo D, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P** et al. Coronary reactive hyperemia after ischemic preconditioning in the anesthetized goat **J PHYSIOL-LONDON** 487P: P168-P168, 1995
39. Gattullo D, **Pagliari P**, Linden RJ, *et al.* The role of nitric-oxide in the initiation and in the duration of some vasodilator responses in the coronary circulation **PFLUG ARCH EUR J PHY** 430,1, 96-104, 1995
40. Gattullo D, Linden RJ, Merletti A, **Pagliari P** et al. Role of endothelial-derived nitric-oxide in coronary reactive hyperemia in the anesthetized dog **J PHYSIOL-LONDON** 475P: P114-P114, 1994
41. **Pagliari P P**, A. Merletti. Amplitude and duration of some coronary hyperaemic responses: role of nitric oxide. **Abstract book of the European Students' Conference at the Charité Berlin-For student and young doctors**, p21. Berlino Oct 20-22 1994.
42. D. Gattullo, R.J. Linden, G. Losano, **P. Pagliari P**. Coronary reactive hyperaemia: possible role of nitric oxide. Riunione SIF Pavia, 8-10 settembre 1993, **PFLUGERS ARCH** 426, R172, 1994.
43. D. Gattullo, R.J. Linden, G. Losano, **P. Pagliari P**. Vasodilation and Coronary distensibility. Riunione SIF Pavia, 8-10 settembre 1993, **PFLUGERS ARCH**. 426, R172, 1994.
44. Gattullo D, Linden RJ, **Pagliari P** et al. Coronary myogenic vasodilatation in the dog - possible role of nitric-oxide **J PHYSIOL-LONDON** 473: P68-P68 1993
45. Gattullo D, Valle RD, Linden RJ, **Pagliari P** et al. The effect of critical stenosis on phasic flow in the left circumflex coronary-artery in the anesthetized dog **J PHYSIOL-LONDON** 459: P77-P77 1993
46. Gattullo D, R. Dalla Valle, R. J. Linden, G. Losano, **Pagliari P**. Vasodilatation and passive expansion of the coronary vascular bed. XXXII IUPS Congress, (Abstract 174/3P), august 1st-6th, Glasgow, 1993.
47. Gattullo D, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P** et al. The effects of left-ventricular diastolic pressure and volume on diastolic coronary flow in the isovolumically beating heart in the anesthetized dog **J PHYSIOL-LONDON** 452: P222-P222 1992
48. D. Gattullo, R.J. Linden, **Pagliari P** et al. Vascular tone and coronary myogenic responses. Riunione primaverile SIF, Firenze 4-6 aprile 1991. **PFLUGERS ARCH**., 420, R 148, 1992.
49. D. Gattullo, R.J. Linden, **Pagliari P**, Vono, N. Westerhof. Effect of ventricular stress relaxation on diastolic

- coronary flow. **PFLUGERS ARCH**, 421, R7, 1992.
50. Gattullo D, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P** et al. Contractile myogenic response of the coronary vessels in the anesthetized dog **J PHYSIOL-LONDON** 438: P53-P53 1991
 51. Gattullo D, Linden RJ, Losano G, **Pagliari P** et al. Vasodilatation and suppression of the coronary myogenic responses in the anesthetized dog **J PHYSIOL-LONDON** 438: P314-P314 1991
 52. Alloatti G, Gattullo D, Marsh NA, **Pagliari P** et al. The effects of rhinoceros horned viper (bitis-nasicornis) venom on the electrical and mechanical-properties of the isolated guinea-pig heart **J PHYSIOL-LONDON** 438: P316-P316 1991.
 53. **Pagliari P**, Vono P. Volume ventricolare e flusso coronarico. La cardiologia tra ricerca di base e ricerca clinica, C13 p.7, (**SIC-SIF** Bari), Italy 3-6 July 1991.
 54. R. De Paulis, D. Gattullo, R.J. Linden, **Pagliari P**, et al. Systolic coronary flow and myocardial contractility. Congresso **SIF, SIBS, SINU** Sorrento 23-26 settembre 1991 **PFLUGERS ARCHIV**, 420, R173, 1992.
 55. **Pagliari P**, D. Gattullo, P. Vono. I recettori beta-adrenergici e le risposte miogene del circolo coronarico. Riunione Congiunta **SIBS, SIF, SINU**, (9:11) Perugia 18-20 settembre 1990.

CLASSIFICAZIONE DELLE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE SECONDO IL CRITERIO DELL' "IMPACT FACTOR" (AGGIORNATO 2016) PRINCIPAL INVESTIGATOR (PI), SENIOR INVESTIGATOR (SI), CORRESPONDING AUTHOR (CA), CO-AUTHOR (CO)

RIVISTA	NUMERO ARTICOLI PUBBLICATI	ANNO DI PUBBLICAZIONE	RUOLO PREVALENTE DEL DR. PAGLIARO	IMPACT FACTOR 2014
CIRCULATION	1	2001	(PI)	15.073
BIOMATERIALS	1	2014	CO	8.557
ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING	4	2011-2012	(SI)	7.407
INT J CARDIOL	1	2015	CO	6.175
CARDIOVASC RES	6	1995*,1999,1999,2000,2006,2007	(CA)/PI/ SI	5.940
FREE RAD BIOL MED	1	2003	PI/ CA	5.736
BASIC RES CARDIOL	14	DAL 1993, AL 2014	CA /SI	5.414
BIOCHIM BIOPHYS ACTA – BIOENERGETICS	4	2004,2009	CO	5.353
J PHYSIOL (LONDON)	1	1999	PI	5.037
BR J PHARMACOL	1	2014	SI/CA	4.842
BIOFACTORS	1	2015	PI/CA	4.592
ENDOCRINOLOGY	1	2013	CO	4.503
FRONT CELL NEUROSCI	1	2015	CO	4.289
J NANOBIO TECHNOLOGY	1	2015	CO	4.115
PFLUGER ARCH	4	1995, 2001,2011,2013	PI/CA/SI	4.101
J CELL MOL MED	4	2007, 2008,2011-13	(SI)/CA	4.014
MED SCI SPORT EXER	1	2003	CO	3.938
CURR MED CHEM	2	2004-2012	(CO)	3.853
NUTR MET CARDIOVASC DIS	1	2008	SI	3.849
AM J PHYSIOL HEART	9	DAL 2001 AL 2011	PI / SI / CA	3.838
HEART FAIL REV	1	2015	CO	3.787.
OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY	1	2016	CO	3.516
J CELL BIOCHEM.	1	2007	CO	3.263
PLOS ONE	1	2014	CA	3234
CARDIOVASC DRUG AND THER	1	2005	PI/CA	3.098
CURR DRUG TARGETS	3	2015	PI/CA/SI	3.021
J STEROID BIOCHEM MOL BIOL.	1	2007	SI	2.886
LIFE SCIENCES	13	DAL 1989 AL 2007	CO/PI/CA/SI	2.702
EXP PHYSIOL	5	1990,1991,1992, 1998, 2004	PI/CA/CO	2.669
ACTA PHYSIOL SCAND	3	2002-2004,2009	PI / CA, PI / CA	2.554
CELL MOL NEUROBIOL	1	2010	SI	2.423
JORNAL OF ANATOMY	1	2005	CA	2.410
J CARDIOVASC PHARM	1			2.406
J PHYSIOL PAHARMACOL	3	2008-2010	SI	2.386
J SURG RES	2	2009/2013	SI	2.239
CARDIOLOGY	2	1993,1994	CO	2.177
EXP BIOL MED	1	2014	CA	2.165
J CARDIOVASC PHARMACOL.	1	2012	CO	2.135
CLIN EXP PHYSIOL PHARMACOL	1	1994	CO	1.960
J SPORTS SCI.	1	2007	SI	1.870
BIOMED RES INT	1	2015	CO	1.579
J CARDIOVASC MED	2	2006/2013	PI	1.510
PHYSIOL RES	2	1993, 2004	PI/CA/CO	1.293
COMPUTER BIOL MED	1	2000	CO	1.243
GENERAL PHARMACOL	3	1991,1991,1996	PI/CA/CO	0.778 (IF 2001)
J MED	1	1993	CO	0.678 (IF 1998)
*CARDIOSCIENCE	1	1995	CO	Confluita in Cardiov Res

15 Articoli Più Citati del Dr. Pagliaro (CITAZIONI, Aggiornato Gennaio 2016; Fonte Scopus; Citazioni in grassetto (in parentesi Citazioni Fonte Google Scholar))

1. Post-conditioning induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism, mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel and protein kinase C activation Authors of Document Penna, C., Rastaldo, R., Mancardi, D., (...), Losano, G., **Pagliaro, P.** Year the Document was Publish 2006 Source of the Document Basic Research in Cardiology **Number of Documents that reference this Document 169 - (225)**
2. Nitroxyl affords thiol-sensitive myocardial protective effects akin to early preconditioning Authors of Document **Pagliaro, P.**, Mancardi, D., Rastaldo, R., (...), Kass, D.A., Paolocci, N. Year the Document was Publish 2003 Source of the Document Free Radical Biology and Medicine **Number of Documents that reference this Document 140- (170)**
3. Intermittent activation of bradykinin B2 receptors and mitochondrial KATP channels trigger cardiac postconditioning through redox signaling Authors of Document Penna, C., Mancardi, D., Rastaldo, R., Losano, G., **Pagliaro, P.** Year the Document was Publish 2007 Source of the Document Cardiovascular Research **Number of Documents that reference this Document 105 – (154)**
4. Nitric oxide and cardiac function Authors of Document Rastaldo, R., **Pagliaro, P.**, Cappello, S., (...), Westerhof, N., Losano, G. Year the Document was Publish 2007 Source of the Document Life Sciences **Number of Documents that reference this Document 103 (186)**
5. Post-conditioning reduces infarct size in the isolated rat heart: Role of coronary flow and pressure and the nitric oxide/cGMP pathway Authors of Document Penna, C., Cappello, S., Mancardi, D., (...), Losano, G., **Pagliaro, P.** Year the Document was Publish 2006 Source of the Document Basic Research in Cardiology **Number of Documents that reference this Document 101 (126)**
6. Cardioprotection: A radical view. Free radicals in pre and postconditioning Authors of Document Penna, C., Mancardi, D., Rastaldo, R., **Pagliaro, P.** Year the Document was Publish 2009 Source of the Document Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics **Number of Documents that reference this Document 97 – (145)**
7. The paradigm of postconditioning to protect the heart: Molecular Medicine Authors of Document Penna, C., Mancardi, D., Raimondo, S., Geuna, S., **Pagliaro, P.** Year the Document was Publish 2008 Source of the Document Journal of Cellular and Molecular Medicine **Number of Documents that reference this Document 92 – (139)**
8. Physiological and pharmacological features of the novel gasotransmitter: Hydrogen sulfide Authors of Document Mancardi, D., Penna, C., Merlino, A., (...), Wink, D.A., **Pagliaro, P.** Year the Document was Publish 2009 Source of the Document Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics **Number of Documents that reference this Document 84 (121)**
9. Orthogonal properties of the redox siblings nitroxyl and nitric oxide in the cardiovascular system: A novel redox paradigm Authors of Document Wink, D.A., Miranda, K.M., Katori, T., (...), **Pagliaro, P.**, Kass, D.A., Paolocci, N. Year the Document was Publish 2003 Source of the Document American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology **Number of Documents that reference this Document 80 (98)**
10. Ischemic preconditioning - From the first to the second window of protection Authors of Document **Pagliaro, P.**, Gattullo, D., Rastaldo, R., Losano, G. Year the Document was Publish 2001 Source of the Document Life Sciences **Number of Documents that reference this Document 80 (126)**
11. Differential biological effects of products of nitric oxide (NO) synthase: It is not enough to say NO Authors of Document **Pagliaro, P.** Year the Document was Publish 2003 Source of the Document Life Sciences **Number of Documents that reference this Document 66 (84)**
12. Muscle metaboreflex-induced increases in stroke volume Authors of Document. Crisafulli, A., Scott, A.C., Wensel, R., **Pagliaro, P.** (.), Concu, A., Piepoli, M.F. Year the Document was Publish 2003 Source of the

Document Medicine and Science in Sports and Exercise. **Number of Documents that reference this Document 65 (87)**

13. Postconditioning and intermittent bradykinin induced cardioprotection require cyclooxygenase activation and prostacyclin release during reperfusion Authors of Document Penna, C., Mancardi, D., Tullio, F., **Pagliari, P.** Year the Document was Publish 2008 Source of the Document Basic Research in Cardiology **Number of Documents that reference this Document 53 (64)**
14. Cardioprotective pathways during reperfusion: Focus on redox signaling and other modalities of cell signaling Authors of Document **Pagliari, P.**, Moro, F., Tullio, F., Perrelli, M.-G., Penna, C. Year the Document was Publish 2011 Source of the Document Antioxidants and Redox Signaling **Number of Documents that reference this Document 52 (69)**
15. Human recombinant chromogranin A-derived vasostatin-1 mimics preconditioning via an adenosine/nitric oxide signaling mechanism Authors of Document Cappello, S., Angelone, T., Tota, B., **Pagliari, P** (...), Losano, G., Cerra, M.C. Year the Document was Publish 2007 Source of the Document American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology **Number of Documents that reference this Document 50 (51)**

Nella quasi totalità dei primi quaranta lavori fra i più citati, il Prof Pagliaro è primo, corresponding o ultimo autore.

Indici citazionali (aggiornati Febbraio 2016)

Fonte ISI WoS, Impact Factor Totale: 453

Fonte Google Scholar

Indici citazioni **Tutte Dal 2011**

Citazioni **4161 2571**

Indice H **37 29**

i10-index **77 56**

Fonte Scopus

Documents: 130; Citations: 2729 total citations by 1846 documents, h-index: 31

Top Italian Scientists Biomedical Sciences

Rank	Academic	H-Index	Nation	Area	MacroArea	Italian Institution
86	Pasquale Pagliaro	36	Italy	physiology - medicine	Biomedical Sciences	Torino

Top Italian Scientists, http://www.topitalianscientists.org/top_italian_scientists.aspx

Dal sito: “Questo sito mostra la 'classifica' dei Top Italian Scientists (TIS) della VIA-Academy. Più che una classifica, si tratta di un censimento degli scienziati di maggior impatto, misurato con il valore di h-index, omissis La lista che presentiamo non deve essere quindi interpretata come comparazione assoluta del valore dei vari scienziati e studiosi, soprattutto fra le materie diverse riportate come 'area' nella tabella. **A Gennaio 2016 siamo oltre 3750”.**

Valori dei parametri ANVUR per l'ASN:

INDICATORI

SETTORE CONCORSALE	SSD	# ARTICOLI NORMALIZZATI	# CITAZIONI NORMALIZZATE	# INDICE H-C
05/D1		61,05	75,16	18

Responsabilità scientifica per progetti di ricerca internazionali e nazionali, ammessi al finanziamento sulla base di bandi competitivi che prevedano la revisione tra pari. Progetto (Durata in mesi e Ruolo Ricoperto)

Johns Hopkins University, 1996, 1997 Role endothelial factors in in vivo coronary vasodilation from enhanced perfusion pulsatility (15 mesi, Research fellow).

PRIN 1998: Il preconditionamento ischemico negli animali di grossa taglia (24 mesi, Partecipante Programma Ricerca)

CNR 1999: Short-term mobility per attività di ricerca presso la *Johns Hopkins University* (3 mesi, Responsabile della ricerca)

PRIN 2000: Basi molecolari della protezione del cuore ischemico: interazioni tra protezione miocardica, circolazione e reattività coronariche. (24 mesi, Partecipante Programma Ricerca)

FIRB 2001: Il trapianto cellulare come alternativa al trapianto d'organo: studio dei processi di crescita e differenziamento delle cellule staminali orientate verso fenotipi cardiovascolari (36 mesi, Partecipante Programma Ricerca)

PRIN 2002: Basi molecolari della protezione miocardica contro l'ischemia: interazioni tra l'attivazione dei canali mitocondriali per il potassio e l'inibizione dell'attività ATPasica della F₀F₁-ATP sintetasi mitocondriale. (24 mesi, Partecipante Programma Ricerca)

PRIN 2004: La protezione miocardica e vascolare per mezzo del post-condizionamento ischemico nel ratto. (24 mesi, Partecipante Programma Ricerca)

PRIN 2006: Il Postcondizionamento: Modalità Di Protezione Del Miocardio Contro I Danni Da Ischemia E Riperfusione (24 mesi, *Coordinatore Nazionale del Progetto*)

CIPE (Regione Piemonte) 2004: Ruolo dell'esercizio fisico nel recupero funzionale del cuore infartuato trattato con cellule staminali (24 mesi, *Coordinatore del Progetto*)

Ricerca Sanitaria Finalizzata (Regione Piemonte) 2004: L'impianto di cellule staminali e il post-condizionamento nella riparazione del miocardio infartuato (12 mesi, Responsabile della ricerca)

Ricerca Sanitaria Finalizzata (Regione Piemonte) 2005: Ruolo del Solfuro di Idrogeno (H₂S) endogeno nel recupero del danno ischemico nel miocardio e studio di nuovi farmaci a base di H₂S (12 mesi, Responsabile della ricerca)

Ricerca Sanitaria Finalizzata (Regione Piemonte) 2006: Il postcondizionamento e gli ACE inibitori nella riduzione dell'area di infarto del miocardio nelle pratiche di riperfusione coronarica (24 mesi, Responsabile della ricerca)

Ricerca Sanitaria Finalizzata (Regione Piemonte) 2007: Limitazione dei danni miocardici da riperfusione con postcondizionamento farmacologico negli ipertesi: ruolo degli ACE inibitori e della bradichinina (24 mesi, Responsabile della ricerca)

Ricerca Sanitaria Finalizzata (Regione Piemonte) 2008: Ruolo delle microsferiche polimeriche "funzionalizzate" nell'apoptosi, homing e differenziazione delle cellule staminali nel cuore infartuato e riperfuso (12 mesi, Responsabile della ricerca)

Ricerca Sanitaria Finalizzata (Regione Piemonte) 2008bis: Specie Radicaliche Nella Cardioprotezione Da Postcondizionamento Negli Ipertesi (12 mesi, Responsabile della ricerca)

Ricerca Sanitaria Finalizzata (Regione Piemonte) 2009: Ruolo di Mitocondri, Autofagia e Apoptosi

nella Tolleranza Cardiaca all'Ischemia/Riperfusione nell'Ipertensione e nella Sindrome Metabolica (24 mesi, Responsabile della ricerca)

Istituto Nazionale Ricerche Cardiovascolari 2007: Rigenerazione del miocardio infartuato mediante stimolazione di cellule staminali indotta da microsferi biomimetiche (48 mesi, Responsabile della ricerca)

Università Italo-Francese 2014: Role of chromogranin A (CgA) derived peptides as such or slowly released by fibronectin-coated pharmacologically-active-microcarriers (FN-PAM) in limiting hypoxic- and oxidative-induced deleterious effects in cultured cells (24 mesi, **Coordinatore Nazionale**)

Progetti Ricerca Locale (RiLo): Dal 1996 ad oggi il Prof Pagliaro è stato sempre finanziato con i fondi della ricerca locale. I temi di queste ricerche sono da sempre rivolti allo studio dei meccanismi di cardioprotezione e cardiogenerazione. Negli ultimi tre anni i progetti RiLo sono progetti di gruppo di cui il sottoscritto è **coordinatore**.

Progetti di Ricerca in corso di Valutazione

PRIN 2015: Novel Targets to Reduce and Novel Biomarkers to Track the Progression from Contractile Dysfunction to Heart Failure: from Lab Bench to Bedside and Back (**Coordinatore Nazionale**)

RiLo 2015: Meccanismi di Cardioprotezione e Cardiogenerazione in Soggetti ad Alto Rischio Cardiovascolare (Acronimo: MeCCaSARiC_3, **Coordinatore**)

ASPIRE Cardiovascular. Pathophysiological role of PCSK9 in the activation of NLRP3-inflammasome in cardiovascular models of ischemia/reperfusion (PI)-

Principali Progetti Nazionali ed Internazionali “non” Finanziati

2014-15- Horizon 2020, Call: H2020-PHC-2015-two-stage, Topic: PHC-16-2015, Type of action: RIA
Proposal number: 668646-1 Proposal acronym: BIOMAT-PD, Project title “Development of a PLK2-biomaterial induced model of Parkinson`s disease to evaluate advanced neuroprotective-neurorestorative therapies based on stem cells combined with bioactive scaffolds” (Ruolo: Italian Leader)

2013 M-ERANET (progetto europeo in ambito nuovi materiali; non andato alla valutazione finale a causa di una richiesta troppo onerosa di alcuni partner europei) (non era possibile esplicitare il ruolo dei componenti)

2014 Progetti di Ateneo (Fondazione San Paolo, in collaborazione con Prof Giachino)

2014 Horizon 2020, Call: H2020-PHC-2014-two-stage PHC-16 in collaborazione con Prof Giachino, (non era possibile esplicitare i ruoli dei componenti dell`unità italiana)

Cariplo 2015, Project title: Entangled Relationship among Obesity, Oxygenation and Inflammasome in ageing (EROI), Ruolo: Coordinatore locale

CRT 2015, Il problema della resistenza all`aspirina nei pazienti diabetici (DMT2) con carenza di vitamina D.

Cariplo 2014, Project title: Mechanisms of Low Vitamin D-dependent Age-related Susceptibility to Coronary Artery Disease Ruolo: Coordinatore locale.

Telethon 2012: Sigma-1 receptors and mitochondria in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

Lagrange 2010, The Signaling Pathways of Cardiac Postconditioning (PostC) in the Presence of Comorbidities, Ruolo: Coordinatore locale

Lagrange 2009: The Signaling Pathways of Cardiac Postconditioning (PostC) in Normotensive and Hypertensive Conditions, Ruolo: Coordinatore locale

2013 Progetti di Ateneo (Fondazione San Paolo, in collaborazione con Prof Tarone)

2012 Progetti di Ateneo (Fondazione San Paolo, in collaborazione con Prof Tarone)

PRIN 2008, Project title: Role of mesenchymal bone marrow stem cells in acute myocardial infarction (Ruolo: Coordinatore locale)

PRIN 2009: Cardioprotective Mechanisms Induced By Glucagon Like Peptide (Glp)-1 And Glp-2 In Hearts And Cardiomyocytes Of Healthy Or Obese And Insulin-Resistant Rats (Ruolo: Coordinatore locale)

PRIN 2010-11: Molecular mechanisms underlying cardioprotection: basic insights for potential new therapies

(Ruolo: *Coordinatore nazionale*)

PRIN 2012-13: progetto in collaborazione con il Prof Alloatti (Coordinatore nazionale) superato la prima selezione locale (Ruolo: *Coordinatore di unità locale*).

RIASSUNTO DEI TITOLI PIÙ SIGNIFICATIVI DEL PROF. PAGLIARO

- **Produttività della ricerca scientifica:** documentata da articoli, editoriali e brevetti. Gli articoli sono valutabili secondo i parametri riconosciuti a livello internazionale (**40 pubblicazioni negli ultimi cinque anni, di cui 38 con IF (IF medio di 4.5)**). Negli articoli pubblicati negli ultimi cinque anni il Prof Pagliaro è spesso Senior Investigator (ultimo autore) e/o Corresponding author.
- **Capacità di attrarre fondi per la ricerca:** documentata dai finanziamenti ottenuti (**PRIN, Collaborazione JHU, CNR; CIPE, Fondi Regione Piemonte, Università Italo-Francese, Fondi e Borse elargite dall'Istituto Nazionale di Ricerca Cardiovascolare**).
- **Attività di formazione alla ricerca:** documentata dalla supervisione/tutorato di studenti, dottorandi, borsisti.
- **Altre attività legate alla ricerca:** documentata dall'organizzazione di congressi, work-shop e seminari, partecipazione a comitati direttivi di società scientifiche, ruolo di revisore per riviste prestigiose.
- **Attività didattica:** ricopre 16 CFU, di cui 11 nel corso di laurea di Medicina e Chirurgia e 4 nei corsi triennali; è docente di Dottorato e Scuole di Specializzazione.
- **Vicedirettore della Scuola di Dottorato in Medicina e Terapia Sperimentale**
- Impegno in Commissioni: già membro Commissione Programmazione e Sviluppo (Facoltà); ora membro Giunta Dipartimento, membro Consiglio della Scuola di Medicina.
- *Ex Coordinatore dell'Indirizzo di Dottorato di Ricerca in Fisiologia Cardiovascolare.*
- Periodi di ricerca trascorsi alla **Johns Hopkins University (USA)** fra il 1996 e il 1999.

Dal 1997 dirige un proprio laboratorio.

Dal 1997 ad oggi è **docente di Fisiologia** per i corsi di Dottorato, Specializzazione, Laurea specialistica in Medicina e Laurea in Scienze Infermieristiche e Tecnica della Riabilitazione Psichiatrica. Ha svolto attività didattica all'estero in forma seminariale presso la Johns Hopkins University di Baltimora MD USA nel Novembre del 1999.

È dottore di ricerca in Fisiologia (indirizzo cardiovascolare) e ha fruito di borsa di studio finalizzate ad attività di ricerca da parte del CNR (1999) e della Johns Hopkins University (1996-1999). Fruisce di diversi fondi per la ricerca e per la gestione del personale (Borse).

Ha organizzato, diretto e coordinato gruppi di ricerca supportato da **finanziamenti CNR**, della **Regione Piemonte, Università Italo-Francese** e da parte dell'Università di Torino (RILO, ex 60%); ha diretto sottogruppi dei propri finanziamenti nazionali **PRIN (coordinatore nazionale nel 2006)** e del **FIRB** (coordinatore Prof. Losano). Ha coordinato iniziative in campo didattico e scientifico svolte in ambito nazionale ed internazionale organizzando seminari tenuti da ricercatori nazionali ed internazionali (Kass, Kojda, Paolucci, Recchia, Stanley, Casadei, Ramage, Paolucci, Montero-Menei, Ferdinandy etc ...) e partecipando all'organizzazione di congressi internazionali (SIRC). Il Dr. Pagliaro ha ricevuto diversi **premi** lusinghieri fra i quali si segnalano il premio SIC-SIF come migliore giovane

ricercatore ed il premio SIBS come migliore tesi di dottorato in campo biologico. **Il dr. Pagliaro ha ricevuto diverse lettere di elogio per i periodi trascorsi presso la Johns Hopkins University.** Ha ricoperto più volte il **ruolo di reviewer per riviste nazionali e internazionali** (Am J Physiol, Cardiovasc Res., Basic Res Cardiol, Acta Physiol, Circulation, The Lancet, etc ...). **Dal 15 marzo 2005 ricopre il ruolo di Professore Associato presso la facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Torino.** Il 27 marzo 2008, la Facoltà ha espresso parere positivo alla conferma in ruolo del Prof Pagliaro. **Nel gennaio del 2014 il Prof Pagliaro è risultato abile a ricoprire il ruolo di Professore Ordinario** per il settore scientifico disciplinare BIO/09 Fisiologia (SSC 05/D1). **Il dr Pagliaro è autore di diversi libri e capitoli di a carattere scientifico e didattico.** Il suo lavoro di ricerca è sfociato in *oltre 150 articoli scientifici, moltissimi dei quali pubblicati su riviste internazionali indicizzate e con Impact Factor (IF totale 453).*

RIASSUNTO DELLE PROGETTUALITÀ NELL'AMBITO DEL GRUPPO COORDINATO DAL PROF. PAGLIARO:

Il gruppo di Fisiologia del Polo didattico S. Luigi della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Torino è coordinato dal Prof Pagliaro a far data dal 1997. Dopo il rientro dal periodo di ricerca trascorso presso la Johns Hopkins University di Baltimora il Prof Pagliaro ha allestito e diretto un laboratorio per la ricerca nel campo della fisiologia cardiovascolare. Le ricerche portate avanti dal gruppo possono essere considerate di ottimo livello in quanto i risultati ottenuti hanno trovato ospitalità su prestigiose riviste internazionali.

Il gruppo di fisiologia cardiovascolare fa parte dell'*Istituto Nazionale di Ricerche Cardiovascolari (INRC)* con sede a Bologna. L'INRC è stato istituito con D.M. del 5/5/2004 per trasformazione del Consorzio Interuniversitario per la Ricerca Cardiovascolare, fondato per iniziativa della *Società Italiana di Ricerche Cardiovascolari* della quale è attualmente presidente il Prof Pagliaro. All'INRC, afferiscono, oltre alle Università di Torino e di Bologna, quelle della Calabria, di Firenze, Milano Statale, Parma, Perugia, Roma (Sapienza e Tor Vergata), Udine e Siena. L'INRC è stato finanziato sia dal MIUR che dalla Compagnia di San Paolo e da altre fondazioni. Attualmente il Prof Pagliaro è rappresentante del Rettore presso l'INRC.

Nell'ambito delle predette istituzioni e autonomamente, il gruppo di ricerche cardiovascolari del Polo San Luigi porta avanti ricerche nel campo della protezione miocardica contro l'estensione dei danni da infarto e della rigenerazione del miocardio infartuato mediante cellule staminali adulte. Tali ricerche vengono condotte su modelli *in vitro* e su modelli animali *ex vivo* e su modelli animali *in vivo*, per questi ricerche ci si avvale delle strutture e delle attrezzature di cui il gruppo dispone presso il polo

didattico S. Luigi, nonché delle strutture messe a disposizione dal NICO (collaborazioni: Prof Geuna e dr.ssa Buffo). Il gruppo può attualmente svolgere queste ricerche su modelli sperimentali diversi grazie all'apporto di borsisti e grazie alle fruttuose collaborazioni allacciate con altri gruppi del polo didattico S. Luigi (Anatomici e Farmacologi). La collaborazione continua anche con Johns Hopkins University (Dr Kass e Dr Paolocci), NHI (Dr Wink, dove ha trascorso un periodo di studio il Dr. Mancardi) e l'Università di Angers, Francia (Prof Montero-Menei, dove ha trascorso un periodo di studio la dr Angotti).

Linee di ricerca in atto: Una linea di ricerca riguarda il ruolo di alcune **vie di trasduzione del segnale intracellulare nei fenomeni di protezione del pre-condizionamento e del post-condizionamento.**

Questa ricerca ha già dato luogo a diverse pubblicazioni su riviste prestigiose. Parte dei risultati di questa ricerca, pubblicati su *Am J Physiol* (2005), hanno anche avuto una eco sul quotidiano nazionale "La Stampa" (15/01/2005). Una pubblicazione sul Postcondizionamento pubblicata sulla rivista *Basic Res Cardiol* (2006) è stata accompagnata da un lusinghiero **editoriale di JM Downey and VM Cohen** "A really radical observation A comment on Penna et al. in *Basic Res Cardiol* (2006)101:180 –189" *Basic Res Cardiol*. 2006 Mar;101(2):190-1." L' editorial conclude: "**Penna and his colleagues have definitely taken us a giant step closer to figuring out what postconditioning really is.**" Recentemente si è iniziato a collaborare anche con i Farmacologi del nostro dipartimento sul progetto di cui sopra e su un progetto riguardante il ruolo della *stimolazione beta-adrenergica, l'asse ipotalamico-ipofisario e lo stress* nelle modificazioni dell'attività cardiaca e nel danno da ischemia/riperfusion. In collaborazione con i Proff. Tota, Cerra e Angelone si è analizzando il ruolo cardioprotettivo dei derivati della cromogranina A e, in particolare, si sta studiando il ruolo della catestatina (CST). Gli studi con la CST complessata in microsfele viene portato avanti in collaborazione con l'Università di Angers. In collaborazione con i Proff Aragno e Collino, studi recenti in modelli dismetabolici hanno dimostrato il ruolo fondamentale dell'**NLRP3** nel danno ischemico del cuore. Ricerche in atto e progetti futuri riguardano la *riparazione del miocardio lesa con cellule staminali*; in questa ricerca si collabora fattivamente con il gruppo di Anatomia del nostro Dipartimento (risultati pubblicati su: *J. Anatomy, JCOMM, BRC*) e con i Fisiologi generali (Proff Alloatti e Levi, *J CELL BIOCHEM, J Physiol Pharmacol, ACTA Physiol, Am J Physiol*). In uno studio in collaborazione con il Prof Colantuoni abbiamo dimostrato che le cellule staminali possono accelerare i processi angiogenetici, facilitando la formazione di nuovi vasi; attraverso aumenti dell'espressione di VEGF ed eNOS (*Front Cell Neurosci*). In questo contesto si vuole anche indagare le interazioni positive fra impianto di cellule staminali, esercizio fisico e modulazione del metabolismo (progetto **Pagliari/Geuna/Racca**). Progetti

Giachino/Pagliari sul ruolo di cellule staminali e biomateriali hanno portato alla pubblicazione di articoli scientifici e alla registrazione di un brevetto.

Il prof. Pagliaro negli ultimi anni si è anche occupato di **regolazione dell'apparato cardiovascolare e del circolo coronario durante esercizio fisico e del ruolo dell'esercizio fisico nell'indurre il preconditionamento in pazienti anginosi**. Attualmente il gruppo collabora con medici dello Sport (Cagliari: prof. Concu, Dr. Crisafulli) con progetti finanziati dall'Università di Cagliari. In passato il prof. Pagliaro è stato titolare dei fondi assegnati dalla regione Piemonte per questi progetti. Il nostro gruppo collabora anche con quello del prof. Gaita per progetti inerenti il dottorato di ricerca.

Le competenze che il gruppo ha in campo cardiovascolare ed esercizio fisico ben si collocano in una prospettiva di sviluppo del polo didattico S. Luigi di Orbassano, dove gli interessi e le potenzialità in campo *cardiopulmonare* possono rappresentare una connotazione tipica che rende il polo unico sul territorio. Inoltre le competenze del gruppo ben si adattano alle potenzialità di sviluppo offerte dal *Centro Antidoping* sito presso il polo S. Luigi.

Collaborazioni nazionali ed internazionali:

Oltre alle collaborazioni nazionali già sopra menzionate, molte delle quali derivano da rapporti nati nell'ambito dell'Istituto Nazionale di Ricerche Cardiovascolari, del Consorzio Interuniversitario di Ricerche Cardiovascolari e della SIRC, il prof Pagliaro collabora con il gruppo dei **fisiologi di Cosenza** (ruolo delle cromogranine nella cardioprotezione), con i ricercatori di **Cagliari** (esercizio fisico nell'uomo (atleti e anginosi)) e con i **proff Alloatti, Aragno e Collino** (danno ischemico e cardioprotezione). Fra le collaborazioni internazionali particolarmente proficue sono quelle derivanti dai rapporti con il gruppo dei cardiologi della **Johns Hopkins University** (prof David Kass e Paolocci), dove il dr Pagliaro ha trascorso un periodo come post-Doc prima e come Visiting Scientist poi. Con questo gruppo si è anche provveduto alla **registrazione di due brevetti (uno come co-inventor)**. Il gruppo ha anche allacciato delle fruttuose collaborazione con: la prof Claudia Montero-Menei di **Angers (Francia)** dove ha lavorato la dr.ssa Angotti, di cui il Prof Pagliaro è stato "tutor"; il prof David Wink dell'**NIH** di Bethesda dove ha lavorato il Dr Mancardi, di cui il Prof Pagliaro è stato "tutor". Vi sono stati in passato contatti con il gruppo del prof. Piero Anversa del **New York Medical College** dove ha lavorato la Dr.ssa Rastaldo e con il gruppo del Prof Davies, University of Southern California, Los Angeles, California, USA dove ha lavorato la Dr.ssa Merlino (dottoranda).

Rapporti proficui si sono avuti anche con il prof. Nico Whesteroff (Amsterdam, Olanda) , il prof. George Kojda (Dussendorf, Germania), il Prof Sushil Mahata, University of California, e il prof Peter

Ferdinandy, Semmelweis University, Budapest. Il prof. Pagliaro fa parte della *Physiological Society of London* in qualità di membro ordinario, della *società di Fisiologia Italiana*, della *Società di Cardiologia* e della *Società di Ricerche Cardiovascolari*; di quest'ultima società il Prof Pagliaro è Presidente pro-tempore.

Per le sue ricerche il gruppo ha utilizzato fondi erogati dalla **Compagnia di San Paolo** all'INRC, fondi **MIUR (PRIN)** e fondi **FIRB** assegnati all'unità operativa del prof. Losano della quale il prof Pagliaro faceva parte. Il prof Pagliaro è stato inoltre titolare di **Fondi PRIN 2006 (coordinatore nazionale)**, **CIPE, Fondi ex-60%, Università Italo-Francese**, di fondi attribuiti dalla **Regione Piemonte** e dall'**Istituto Nazionale di Ricerche Cardiovascolari** per Borse e progetti di ricerca.

In qualità di Coordinatore dell'Indirizzo di Dottorato di Ricerca in Fisiologia Cardiovascolare, il Prof. Pagliaro ha coordinato la **collaborazione con università straniere**, fra le quali la University College of London (gruppo del *Prof. Gilbey*). Attualmente è titolare di un rapporto di ricerca per **l'Università Italo-Francese**, in collaborazione con la *Prof Montero-Menei* dell'Università di Angers, Francia.

RIASSUNTO DELL'ATTIVITÀ DI RICERCA PIÙ RECENTE:

Negli ultimi anni il Prof. Pagliaro ha focalizzato la sua attenzione sulle funzioni degli autocoidi rilasciati dall'endotelio coronarico. In particolare, si sono studiati le influenze dei fattori endoteliali: (a) sulla regolazione del tono vasomotore in risposta a stimoli meccanici; (b) sulla protezione miocardica e vascolare e (c) sulla regolazione della contrattilità cardiaca.

Recentemente il Prof Pagliaro ha studiato il ruolo dell'ossido d'azoto e del cGMP nei processi di protezione miocardica e di riparazione del miocardio lesa con l'uso di cellule staminali.

La cardioprotezione da pre- e post-condizionamento e la rigenerazione del miocardio lesa con cellule staminali sono i temi di ricerca più recenti che vengono portati avanti dal laboratorio diretto dal prof Pagliaro. Nell'ultimo periodo le ricerche del gruppo guidato dal prof Pagliaro si sono concentrate sul ruolo protettivo di fattori endogeni in modelli animali con condizioni morbose predisponenti all'aterosclerosi e, quindi, all'elevato rischio di malattia coronarica.

a) Studi sui meccanismi della vasodilatazione coronarica endotelio-dipendente indotta dall'aumento della pressione pulsatoria. È noto che durante uno sforzo fisico di tipo dinamico, la pressione pulsatoria (PP) sistemica aumenta di due-tre volte rispetto alla condizione di riposo. Tuttavia, vi sono pochissimi studi che si occupano del ruolo della PP nella regolazione del circolo coronarico. I pochi dati delle ricerche condotte da altri autori fornivano dati incompleti e talora contraddittori sul ruolo della pressione pulsatoria nella regolazione del tono vasomotore. Nel cane anestetizzato era stato visto che a parità di consumo d'ossigeno il flusso coronarico era maggiore in cuori cui era stata sostituita l'aorta ascendente con un tubo di teflon rigido. In queste condizioni i cuori sviluppavano una PP maggiore rispetto a quando la gettata cardiaca poteva avvenire nell'aorta nativa.

Dalle osservazioni sopra riportate è partita l'idea di approntare un modello in cui si potesse far variare la PP indipendentemente dall'attività cardiaca in modo da poter meglio isolare il ruolo della PP dagli altri fattori che possono modulare il flusso coronarico. Questo è stato reso possibile grazie alla progettazione di un apparato computerizzato che riproduce esattamente la forma d'onda della pressione aortica in un singolo vaso coronarico in modo sincrono all'attività cardiaca. Con questo sistema l'ampiezza della PP intracoronarica poteva essere variata a piacimento mentre la pressione media di perfusione, il pre- e il post-carico ventricolari restavano invariati. Dagli esperimenti condotti dal dott. Recchia è stato chiarito che la PP può essere considerata uno dei fattori determinanti l'entità del flusso coronarico in quanto, rimanendo invariato ogni altro parametro, il flusso coronarico aumenta del 10% circa per il solo variare della PP da 40 a 100 mmHg. Quest'effetto vasodilatante sembra essere in parte ossido nitrico (NO) - dipendente. L'aumento di flusso osservato in condizioni basali viene amplificato da un precedente aumento di flusso ottenuto con l'infusione di dose relativamente elevate di adenosina. Il contributo del dottor Pagliaro in questa ricerca è servito a chiarire che in condizioni di bassa concentrazione di adenosina la vasodilatazione coronarica dipendente dalla PP è notevolmente e specificamente aumentata fino a raggiungere valori pari anche allo 80% del flusso registrato prima di innalzare la PP. Inoltre, il dr Pagliaro ha dimostrato che l'effetto vasodilatante della PP può essere amplificato con l'aumento interstiziale dell'adenosina ottenuto mediante l'inibizione specifica degli enzimi che la catabolizzano. Questo sinergismo fra basse concentrazioni di adenosina (pari a quelli che si possono ottenere in condizioni fisiologiche) e PP riveste una particolare importanza fisiologica in quanto questi aumentano in modo concomitante durante l'esercizio fisico dinamico. Il dottor Pagliaro ha anche studiato il meccanismo attraverso cui l'adenosina amplifica l'effetto vasodilatante della PP. Questo sembra essere in relazione sia con il fatto che l'adenosina ha una azione attivante i canali del potassio ATP-dipendenti e attraverso questo amplifica il rilascio di NO indotto dalla stimolazione meccanica, sia con il fatto che l'adenosina dilata in modo preferenziale i microvasi più distali, lasciando intatta la riserva di vasodilatazione dei microvasi più prossimali NO-produttori. Infatti, il solo blocco dei canali del potassio ATP-dipendenti non è capace di impedire la vasodilatazione indotta dalla PP.

Studi di altri autori su preparati di vasi coronarici isolati hanno messo in evidenza un ruolo del cosiddetto fattore endoteliale iperpolarizzante (EDHF) nella vasodilatazione indotta dall'aumento della pressione pulsatoria. L'EDHF sembrerebbe essere un metabolita dell'acido arachidonico prodotto per azione del citocromo P-450 in diversi distretti circolatori. Qualunque sia la natura di questo fattore iperpolarizzante l'azione iperpolarizzante/vasodilatante sembra esplicarsi attraverso l'attivazione di canali del potassio calcio-dipendenti. Ricerche, avviate dal Dott. Pagliaro e proseguite in collaborazione con il dott. Paolocci, in cui sono stati usati antagonisti dei canali del potassio calcio-dipendenti, hanno confermato *in vivo* un ruolo per questi canali anche nella vasodilatazione coronarica indotta dall'aumento della PP. In questo studio si è anche dimostrato che nel circolo coronarico l'azione vasodilatante della PP, analogamente a quanto visto per la bradichinina, può essere impedita solo dopo una contemporanea inibizione della NO sintasi, della ciclossigenasi e dei canali del potassio calcio-dipendenti ().

Rilevanza fisiologica e possibile "riscontro in problematiche cliniche" dello studio. Come sopra detto questi studi sono serviti a chiarire i meccanismi che stanno alla base della vasodilatazione coronarica indotta dall'aumento della PP arteriosa. Alla luce di nostri studi si è chiarito che la PP, insieme alla pressione media di perfusione ed al consumo di ossigeno, può essere considerata uno dei fattori determinanti per la perfusione miocardica. Da questi nostri studi si evince che l'aumento acuto della PP potrebbe sostenere una parte cospicua dell'aumentante flusso coronarico durante un esercizio fisico di tipo dinamico. Inoltre, dato che quando in situazioni patologiche diminuisce l'NO di solito aumenta il ruolo dell'EDHF, aver chiarito che questi due fattori sono coinvolti nella vasodilatazione indotta da stimoli meccanici *in vivo* potrebbe spiegare perché in situazioni patologiche in cui l'NO diminuisce, quale l'arteriosclerosi, la PP potrebbe essere in grado di sostenere una vasodilatazione EDHF-mediata. Rimane da chiarire se un aumento cronico della PP, come quello che si riscontra nel soggetto anziano, sia ancora in grado di indurre il rilascio di uno di questi fattori endoteliali.

b) **Studi sul precondizionamento ischemico vascolare coronarico. Per precondizionamento ischemico miocardico si intende la protezione conferita al miocardio da occlusioni coronariche di breve durata (2-5 minuti x 2-6 volte). Questa protezione oltre che con delle ischemie, può essere ottenuta con il pacing ad alta frequenza, con l'esercizio fisico e con la somministrazione di farmaci capaci di attivare i meccanismi responsabili del precondizionamento ischemico.** La protezione consiste in una notevole limitazione dell'area di necrosi dopo un'occlusione di durata sufficiente a provocare un infarto, nonché nella limitazione di altri danni da ischemia-riperfusion, quali le aritmie ventricolari e lo stunning del miocardio. La protezione ha una durata iniziale di circa un'ora e mezza (prima finestra di protezione), scompare successivamente per circa 20-24 ore, per poi ricomparire e persistere per altre 70-72 ore (seconda finestra di protezione). I meccanismi che sono alla base della protezione vengono fatti risalire ad una aumentata produzione di adenosina che, agendo su recettori miocardici A1, ridurrebbe il metabolismo miocardico rendendolo più resistente all'ipossia. Anche una maggiore produzione di ossido di azoto da parte degli endoteli vascolari coronarici viene considerato un fattore di protezione limitando la comparsa di aritmie da perfusione. Il ruolo dell'NO e di altri prodotti della ossido nitrico sintetasi sia come triggers che come mediatori della protezione è attualmente in corso di studio. Nella cascata che porta alla protezione miocardica è anche coinvolta l'attivazione di canali del potassio ATP-dipendenti del mitocondrio (mKATP). Tuttavia, anche il ruolo dell'attivazione di questi canali è attualmente messa in discussione. L'attivazione dei mKATP sembrava essere la via finale comune per l'induzione della protezione miocardica in quanto ottenibile sia con adenosina che con NO. Pur restando fermo un ruolo centrale di questi canali nella protezione da precondizionamento, sempre più dubbi vengono sollevati sul fatto che siano da considerarsi effettori finali della protezione. Una delle ipotesi più accreditate è che questi canali una volta attivati facilitino la produzione di radicali liberi da parte dei mitocondri, soprattutto durante episodi di ischemia, e che questi radicali inneschino l'attivazione di chinasi quali le proteine chinasi C (PKC). Le PKC,

comunque attivate, sembrano svolgere un ruolo centrale nel paradigma che porta al preconditionamento sia della prima che della seconda finestra di protezione.

La nostra ricerca ha voluto studiare se, durante la prima finestra di protezione, si possono osservare modificazioni a carico del circolo coronarico e delle sue risposte a stimoli vasodilatatori. Si è voluto inoltre vedere se le suddette modificazioni possono essere attribuite ad una diminuzione del metabolismo miocardico. Come modello sperimentale è stata utilizzata la capra. Questo animale ha un circolo coronarico nel quale l'iperemia reattiva che fa seguito a 15 s di occlusione raggiunge il suo valore massimo in un tempo sufficientemente lungo da permettere la misurazione di variazioni che in altri animali sarebbero difficili da valutare. Nella capra anestetizzata l'iperemia coronarica è stata prodotta nel ramo circonflesso dell'arteria coronaria sinistra mediante un'occlusione di 15 s (questo tempo è stato selezionato perché è stato visto che occlusioni coronariche di 15 s ripetute ad intervalli di 4 min per 24 ore di seguito non modificano le funzioni vascolari e miocardiche). Il preconditionamento ischemico è stato prodotto mediante occlusione dello stesso ramo per due periodi di 2.5 min ciascuno, separati l'uno dall'altro da 5 min di riperfusione (questi tempi sono stati selezionati perché è stato visto che occlusioni coronariche di 2.5 min ripetute ad intervalli di 5 min per 2-3 volte di seguito inducono la protezione tipica del preconditionamento ischemico senza indurre lo stunning del miocardio che si osserva quando vengono effettuate occlusioni di maggiore durata). Dopo preconditionamento ischemico, mentre non si sono osservate modificazioni di rilievo a carico del flusso coronarico di base, si sono osservate importanti modificazioni a carico dell'iperemia reattiva. Queste erano costituite da una riduzione del flusso iperemico totale, dovute soprattutto ad una minore durata della risposta e da una riduzione di quasi il 40% del tempo richiesto dal flusso a raggiungere il suo massimo valore iperemico dopo la fine dell'occlusione coronarica di 15 s. L'impiego di un inibitore dei recettori A1, la *8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina*, ha impedito che il preconditionamento riducesse il flusso iperemico totale, ma non ha modificato la riduzione, sempre provocata dal preconditionamento, del tempo impiegato dal flusso iperemico a raggiungere il suo valore massimo. La riduzione di questo tempo è stata invece ottenuta dall'inibizione del rilascio endoteliale di NO da somministrazione di *L-nitro-arginina*. In tal modo è stato dimostrato che, in aggiunta al preconditionamento ischemico miocardico, esiste un preconditionamento ischemico vascolare, che modifica la reattività del circolo coronarico in modo del tutto indipendente dai meccanismi che agiscono riducendo il metabolismo miocardico attraverso l'azione dell'adenosina sui recettori A1.

Questa ricerca è proseguita con esperimenti rivolti a valutare il ruolo dei canali mitocondriali del potassio ATP-dipendenti, mediante l'uso di *Diazossido*, un attivatore specifico di questi canali. Si è valutato anche mediante misure specifiche del livello di ATP ed ATPasi il livello metabolico del miocardio, prima e dopo preconditionamento. Il diazossido *per se* non modifica l'iperemia reattiva, ma amplifica gli effetti metabolici rilevabili sulla risposta iperemica dopo preconditionamento.

Questa ricerca è proseguita con ricerche rivolte a valutare l'effetto della inibizione dei canali mitocondriali del potassio ATP-dipendenti e il ruolo dell'NO esogeno ed endogeno nell'indurre il preconditionamento vascolare. Recentemente si è analizzato il ruolo protettivo dello ione nitrossile (NO⁻) che rappresenta una delle forme con cui si può presentare il gas ossido d'azoto. Dai primi dati sembra che in questa forma ridotta sia ancora più potente dell'NO⁻ nell'indurre protezione miocardica (vedi sotto). Il ruolo del PAF nel preconditionamento è stato anche intensamente studiato.

In studi in collaborazione con i fisiologi di Cagliari abbiamo dimostrato che è possibile preconditionare il cuore umano con l'esercizio fisico o con la somministrazione di nitrati e renderlo più resistente all'insulto ischemico aumentandone la performance durante lo sforzo negli anginosi.

Di recente abbiamo focalizzato la nostra attenzione sul cosiddetto **post-condizionamento ischemico** (Post-C). Il Post-C è una manovra che si è dimostrata essere protettiva quanto, se non più, dello stesso preconditionamento. Si ottiene facendo delle brevissime occlusioni coronariche (pochi secondi) all'inizio di una riperfusione che fa seguito ad una ischemia infartuante. Con il Post-C è stato visto che

in cuori isolati di ratti è possibile ridurre l'area di infarto di oltre il 40% rispetto a cuori non-protetti. Rispetto al preconditionamento che, seppur efficace, è difficilmente applicabile nella pratica clinica, il Post-C ha il vantaggio di poter essere eseguibile durante la riperfusione, cioè in un momento che è sotto il controllo del clinico cardiologo durante gli interventi di angioplastica percutanea. Naturalmente ulteriori studi sono necessari per saggiare la fattibilità del Post-C nell'uomo. Questo filone di ricerca ci ha dato notevoli soddisfazioni con pubblicazioni prestigiose che hanno anche avuto editoriali lusinghieri. La dimostrazione di un ruolo benefico dei ROS come parte del signaling che porta alla cardioprotezione da Post-C è stata riportata da noi per la prima volta nella letteratura mondiale. Questa scoperta ha meritato un lusinghiero editoriale firmato due autorevoli ricercatori americani (Downey e Cohen). L'editoriale conclude: "*Penna and his colleagues have definitely taken us a giant step closer to figuring out what postconditioning really is.*" Questa nostra scoperta è stata successivamente confermata da diversi autori in diversi modelli sperimentali. Il nostro lavoro apparso su *Basic Res Cardiol* nel 2006 è stato citato più di 200 volte.

Rilevanza fisiologica e possibile "riscontro in problematiche cliniche" dello studio. Chiarire attraverso quali meccanismi si esplica la protezione vascolare, oltre a chiarire la complessa interazione dei meccanismi vascolari e miocardici che stanno alla base della protezione miocardica, potrebbe rivestire una particolare importanza in situazioni cliniche di rivascolarizzazione coronarica. In questa situazione clinica riuscire ad associare un trattamento capace di innescare meccanismi capaci di proteggere non solo il miocardio, ma anche i vasi potrebbe essere di vitale importanza. Recenti studi di altri autori condotti su pazienti sottoposti ad angioplastica sembrano far ben sperare. Questi autori hanno dimostrato che un pre-trattamento con donatori di NO migliora notevolmente il quadro clinico di questi soggetti rispetto a quelli che non hanno subito questo pre-trattamento.

b1) Studi sul preconditionamento ischemico e sul postcondizionamento. E' ormai noto che l'enzima responsabile della sintesi di NO (NOS) in alcune situazioni sintetizza altri radicali. In particolare è stato visto che in carenza di cofattori quali la tetraidrobiopterina può produrre radicali dell'ossigeno e anione nitrossile (NO^\cdot). Quest'ultimo è stato visto essere prodotto *in vitro* dalla NOS anche nel caso di carenza di superossidodismutasi (SOD). Alcuni autori sostengono che in realtà la NOS produca NO^\cdot , il quale solo successivamente viene trasformato in NO, per intervento della SOD. E' anche noto che le NOS (costitutive e inducibile) sono coinvolte nella cascata enzimatica che porta alla protezione del cosiddetto preconditionamento ischemico (PI) e che NO esogeno può riprodurre gli effetti benefici del PI. Tuttavia, sembra che l' NO^\cdot per agire abbia bisogno di una contemporanea presenza di radicali dell'ossigeno per formare perossinitrito (ONOO^\cdot).

Tenendo presente queste considerazioni abbiamo ipotizzato che in situazioni di ischemia la NOS possa produrre una certa quantità di NO^\cdot e che questi possa per suo proprio conto intervenire nell'innescare i meccanismi tipici del preconditionamento. Per verificare questa ipotesi abbiamo usato in cuori isolati di ratto il sale di Angeli, il quale in situazioni di pH fisiologico produce $\text{HNO}/\text{NO}^\cdot$. Abbiamo dimostrato che cuori trattati con bassi dosi di questo sale prima di essere sottoposti a periodi di ischemia/riperfusione presentavano aree di infarto notevolmente ridotte rispetto a cuori non trattati e che la protezione ottenuta era maggiore rispetto a quella ottenibile con donatori puri di NO. Abbiamo anche dimostrato che il meccanismo attraverso cui $\text{HNO}/\text{NO}^\cdot$ induce protezione dipende dalle condizioni redox del cuore e che la protezione è mediata dal rilascio di *calcitonin gene related peptide* (CGRP). Gli studi sul postcondizionamento hanno dimostrato il ruolo protettivo dei mitocondri e dei ROS nell'innescare la cardioprotezione. Recenti studi si occupano di diverse comorbidità, quali l'ipertrofia ventricolare e la sindrome metabolica che possono influenzare l'entità del danno ischemico e i meccanismi di cardioprotezione.

Rilevanza fisiologica e possibile "riscontro in problematiche cliniche" dello studio. I risultati di questo studio forniscono informazioni sul meccanismo attraverso cui le NOS possano svolgere un ruolo di trigger oltre che di mediatore nel paradigma che porta alla protezione miocardica. I nostri risultati

fanno pensare che il meccanismo attraverso cui le NOS intervengono nell'innescare i meccanismi responsabili della protezione miocardica indotta dal preconditionamento ischemico prevedono il rilascio del radicale NO⁻ piuttosto che di NO. I nostri dati combinati con quelli di Ma et al. (PNAS 2000) fanno pensare che la NOS durante la fase di induzione della protezione possa produrre prevalentemente NO⁻, mentre durante la fase di mediazione della protezione possa produrre prevalentemente NO. Ovviamente chiarire quale meccanismo è alla base della protezione del cuore contro i danni da ischemia riperfusione è di vitale importanza. Recenti studi di altri autori condotti su pazienti sottoposti ad angioplastica sembrano far ben sperare. Questi autori hanno dimostrato che un pre-trattamento con donatori di NO migliora il quadro clinico postoperatorio di questi soggetti rispetto a quelli che non hanno subito alcun pre-trattamento. Sviluppare un farmaco che possa essere usato nell'uomo e che rilasci NO⁻ piuttosto che NO potrebbe aprire una strada interessantissima ai fini di una migliore riuscita degli interventi di angioplastica. E' ormai noto che oltre all'NO alla vasodilatazione metabolica coronarica collaborano anche i ROS. Il signaling ossidativo può esplicare un ruolo benefico o deleterio, in funzione di diversi aspetti che sono in corso di studio. In particolare sta emergendo che la risposta infiammatoria può indirizzare verso un quadro di aumentata suscettibilità al danno ischemico. Questo studio si colloca in un ambito di studi inerenti le comorbilità e cardioprotezione, recentemente portati avanti nel lab del prof Pagliaro.

c) Studi sul ruolo del citocromo P-450 endoteliale nella regolazione della contrattilità cardiaca. E' riportato in letteratura che molte delle sostanze che hanno una azione inotropica negativa sono anche capaci di indurre un rilascio del fattore iperpolarizzante di natura endoteliale, il cosiddetto EDHF. Questo sembrerebbe essere uno dei fattori prodotti per azione della citocromo P-450 sull'acido arachidonico. Al fine di esaminare un ruolo di questo pathway nell'effetto inotropo negativo di alcune queste sostanze (acetilcolina, bradichinina) si è approntato un modello sperimentale nel cuore di ratto e perfuso alla Langerdoff al fine di studiare il ruolo del citocromo P-450 nella contrattilità cardiaca. In questa ricerca sono stati usati inibitori strutturalmente diversi del citocromo P-450 sia in presenza che in assenza di endotelio (rimosso con l'infusione di Triton x100), nonché prima e dopo inibizione della NO sintasi e della ciclossigenasi. Si è cercato anche di individuare quale dei fattori prodotti dal citocromo P-450 possa mediare l'azione inotropica negativa in seguito alla sua attivazione. Con questa ricerca il dottor Pagliaro ha dimostrato per la prima volta che l'attivazione del citocromo P-450 endoteliale è totalmente responsabile dell'azione inotropica negativa della bradichinina e che il fattore maggiormente responsabile di questa azione è l'isomero 14,15 dell'acido eposicosatrienoico. Invece, l'azione inotropica negativa dell'acetilcolina è solamente in parte mediata dall'attivazione del citocromo P-450. Studi su alcune funzioni mitocondriali (CPT-I) hanno portato a sorprendenti osservazioni sul meccanismo di Starling e il fenomeno di Gregg che hanno portato alla pubblicazione di un lavoro sull'Acta Physiol Scand. Il ruolo del CPT-I è stato anche studiato nel fenomeno del preconditionamento.

Rilevanza fisiologica e possibile "riscontro in problematiche cliniche" dello studio. Recentemente è stato visto in studi separati che l'acetilcolina rilasciata dalle terminazioni vagali può agire sull'endotelio vascolare e che può indurre nell'uomo una forte azione inotropica negativa. Questi studi esaltano il significato fisiologico che possono assumere le scoperte fatte negli studi del dott. Pagliaro in quanto parte dell'azione inotropica negativa dell'acetilcolina rilasciata dal vago potrebbe essere attribuita all'attivazione del citocromo P-450 endoteliale. E' noto che la bradichinina può essere rilasciata da terminazione nervose NANC e dallo stesso miocardio in diverse situazioni fisiopatologiche, e che la sua concentrazione aumenta in corso di terapia con antagonisti dell'enzima convertente l'angiotensina. Tenendo presente che il citocromo P-450 è risultato essere presente anche nel cuore umano, si può sostenere che gli studi del dottor Pagliaro mettendo in risalto la rilevanza fisiologica del citocromo P-450 fanno pensare a una potenziale ricaduta anche di carattere clinico. Infatti, l'attività del citocromo P-450 può essere esaltata in alcune situazioni patologiche, quali l'arteriosclerosi, in cui si ha una

riduzione della sintesi di NO. Si può pertanto ipotizzare che in questa situazione clinica la depressione della contrattilità mediata dall'attivazione del citocromo P-450 potrebbe rivestire un ruolo addirittura maggiore rispetto a quello riscontrabile in condizioni fisiologiche. Per quanto riguarda il CPT-I è da tenere presente che questo costituisce un probabile target della terapia anti-ischemica.

d) Studi futuri sul ruolo del cGMP e delle cellule staminali nella protezione e riparazione del miocardio leso con cellule staminali. L'insufficienza cardiaca post-infartuale è una malattia autoingravescente: il miocardio vitale viene esposto ad un sovraccarico di lavoro che innesca fenomeni molecolari, cellulari e morfologici che spesso sono mal-adattativi. Diverse vie di trascrizione portano all'ipertrofia e al rimodellamento del cuore. All'ipertrofia fa spesso seguito la morte cellulare (apoptosi e/o necrosi), per cui si instaura un circolo vizioso che fa progredire la disfunzione cardiaca. Per contrastare questo circolo vizioso si cerca di ridurre l'entità della necrosi, di limitare l'ipertrofia e il rimodellamento e/o di rigenerare il tessuto perso attraverso l'impianto di cellule staminali mesenchimali (MSCs). L'aumentata sintesi del GMPc è coinvolta nella prevenzione dell'ipertrofia cardiaca. In cuori sottoposti a sovraccarico di pressione, l'inibizione della PDE5A con sildenafil previene l'insorgenza o fa regredire l'ipertrofia e il rimodellamento cardiaco e nello stesso tempo migliora la performance cardiaca (Takimoto et al. Nature Medicine 2005). In questo studio vogliamo verificare: 1) se il trattamento cronico con sildenafil può limitare l'ipertrofia ed il rimodellamento post-infartuale; 2) se l'associazione sildenafil+MSCs può facilitare la rigenerazione di tessuto, in modo da migliorare la performance cardiaca. In esperimenti preliminari abbiamo verificato la fattibilità della somministrazione di MSCs in cuori di ratti infartuati. Abbiamo dimostrato che MSCs in co-cultura con cardiomiociti adulti esprimono caratteristiche di cellule cardiache (e.g. connessina 43) e che il GMPc gioca un ruolo chiave nelle vie protettive del post-condizionamento ischemico. (Basic Res Cardiol, 2006). Le cellule MSCs vengono isolate dal midollo osseo di ratti stabilmente transfettati con la green fluorescent protein (GFP). L'arteria coronaria discendente anteriore di ratto viene legata mediante una sutura passata attorno al vaso stesso. 0.2 ml di 2×10^6 MSCs-GFP-positive o 0.2 ml di veicolo vengono iniettati nella parete ventricolare infartuata a diversi tempi. Gli animali solo operati (sham) e quelli infartuati vengono suddivisi in gruppi che ricevono un trattamento giornaliero con sildenafil, donatori di NO o con veicolo, prima e dopo l'impianto di MSCs. La funzione ventricolare viene esaminata con l'analisi della pressione ventricolare e aortica a riposo e durante esercizio fisico. I dati funzionali vengono correlati ai dati morfologici macroscopici ed istologici (diametro dei cardiomiociti, collagene interstiziale etc.) nonché all'entità di cellule GFP-positive integrate/differenziate nel miocardio, individuate mediante microscopia confocale. Western blot verranno effettuati per l'espressione cardiaca di calcineurina, GSK3b/fosfo-GSK3b, Akt/fosfo-Akt e ERK/fosfo-ERK, tutti coinvolti nell'ipertrofia cardiaca. I livelli tissutali di GMPc vengono determinati tramite kit ELISA. L'inibizione della PDE5A con sildenafil dovrebbe deattivare i segnali di ipertrofia attivati dal sovraccarico ventricolare, favorire la riparazione del tessuto infartuato, limitare l'ipertrofia e il rimodellamento cardiaco, favorire l'attecchimento/differenziazione delle MSCs, e contribuire a migliorare la funzione ventricolare di cuori infartuati. Per il momento abbiamo evidenze circa la staminalità delle cellule GFP positive iniettate e della loro tipicità al microscopia elettronica e confocale (J Anatom, Accepted), della integrazione nel miocardio a diversi tempi dall'iniezione nonché della loro differenziazione verso il fenotipo cardiaco dopo co-culture in vitro (JCMM, Accepted).

Rilevanza fisiologica e possibile "riscontro in problematiche cliniche" dello studio. L'inibizione della PDE5A, o la somministrazione di donatori di NO in associazione all'uso di cellule staminali potrebbe essere una strategia terapeutica per limitare l'insufficienza cardiaca post-infartuale, anche in virtù delle già note applicazioni cliniche del sildenafil (ipertensione polmonare e disfunzioni erettile) e di donatori di NO (nitroderivati). Una migliore comprensione su come le cellule staminali si differenziano in vivo, su come esse prendano contatto con le cellule cardiache e su

come si integrino dal punto di vista morfo-funzionale ha una sicura rilevanza fisiologica. Inoltre, capire come le cellule staminali possano essere condizionate dal cGMP e come questo possa condizionare il progredire dell'ipertrofia cardiaca rappresenta sicuramente un tema fisiopatologico di sicuro impatto clinico.

Torino 03/03/2016

Firma
Pasquale Pagliaro