

**34° CONGRESSO NAZIONALE DELLA  
SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

**“Il valore del farmaco  
per la tutela della salute”**

**Rimini, 14-17 Ottobre 2009**

**Presentazione Simposi**

**14 OTTOBRE 2009**

**LETTURA INAUGURALE: THE VALUE OF SAFETY – B. Stricker**

14 ottobre 2009, ore 16.00

Si informano i soci che la **lettura inaugurale** del Congresso di Rimini dal titolo **“The value of safety” verrà tenuta dal Prof. Bruno H. Ch. Stricker** del Department of Pharmacoepidemiology and Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, **University of Utrecht**, Utrecht, The Netherlands.

Stricker, laureato in medicina all’Erasmus University Medical Center di Rotterdam in Olanda, ha iniziato nel 1978 la sua carriera scientifica al Netherlands Center for Monitoring of Adverse Reactions to Drugs, come esperto sulla sicurezza dei farmaci. Nel 1987 ha scritto una tesi sull’epatotossicità da farmaci, argomento di cui è uno dei massimi esperti mondiali come dimostrato dai due libri pubblicati su questo argomento. Dal 1990 lavora presso l’Erasmus University Medical Center di Rotterdam, come esperto di farmacoepidemiologia e dove dirige, insieme alla prof.ssa Miriam Sturkenboom, l’unità collaborativa di farmacoepidemiologia. Dal 2001 è Direttore dell’Unità di Farmacovigilanza dell’Ispettorato Nazionale della Salute Pubblica Olandese.

È autore di circa 400 peer-reviewed articoli scientifici. Nell’ultimo decennio la sua attenzione si è indirizzata allo studio di come le varianti genetiche contribuiscano alle reazioni avverse ai farmaci.

Per chi fosse ulteriormente interessato a conoscere l’attività del prof. Stricker, sono riportati alcuni lavori pubblicati nel 2009.

o Interaction between the Gly460Trp alpha-adducin gene variant and diuretics on the risk of myocardial infarction. J. Hypertension 2009; 27:24-27.

o The association between ACE inhibitors and the complex regional pain syndrome: Suggestions for a neuro-inflammatory pathogenesis of CRPS. Pain. 2009; 142: 218-24.

o Identification of a common variant at the NOS1AP locus strongly associated to QT-interval duration. Hum Mol Genet. 2009; 15:347-57.

o A common NOS1AP genetic polymorphism is associated with increased cardiovascular mortality in users of dihydropyridine calcium channel blockers. Br J Clin Pharmacol. 2009; 67:61-7.

o Calcium channel blockers, NOS1AP, and heart-rate-corrected QT prolongation. Pharmacogenet Genomics. 2009;19:260-6.

Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study. Diabetes. 2009; 58:745-9.

**SIMPOSIO INAUGURALE: IL FINANZIAMENTO PUBBLICO DELLA RICERCA SCIENTIFICA IN TEMPO DI CRISI: DAI SINGOLI INTERVENTI ALLA LORO INTEGRAZIONE – F. Rossi, A. Maggi, C. Riccardi**

14 ottobre 2009, ore 16.45

Con il passare degli anni, le risorse disponibili per ricerca e sviluppo sono andati sempre più diminuendo nel nostro Paese; basti pensare che negli ultimi anni si sono attestate all'1,1% del PIL. Inoltre, la sistematica riduzione di fondi attuata dagli anni '90 non ha visto il sistema privato sostituirsi allo stato.

Quindi, nel nostro Paese i fondi destinati alla ricerca provengono prevalentemente da enti pubblici (Ministero della Salute, MIUR, Regione, ecc.), mentre l'investimento delle imprese è veramente esiguo; soltanto lo 0,5% del PIL è investito in ricerca e sviluppo da parte delle imprese italiane. Questo dato deve far riflettere, e cercare le motivazioni dello scarso investimento da parte delle imprese e soprattutto della mancata innovazione dei loro prodotti. I dati del 2007 assegnano all'Italia un indice di innovazione intorno al valore di 0,33% contro la media europea dello 0,45%. L'Italia, inoltre, con un numero di dottori di ricerca per ogni 100.000 abitanti pari a 16, si trova di molto al di sotto della media di altri paesi europei (50) e degli Stati Uniti (48). Allo stesso modo è notevolmente carente il numero dei ricercatori nel nostro Paese: 82.000 (di cui 37.000 nelle Università) in confronto ad altri paesi europei (160.000 in Francia, 255.000 in Germania) ed extraeuropei (1.220.000 in USA, 660.000 in Giappone).

Infine, nel nostro Paese le competenze istituzionali nel settore della ricerca e dell'innovazione sono distribuite tra una molteplicità di centri nazionali e di spesa. Questo sistema offre il vantaggio di avere una quantità di idee e spunti innovativi, ma nello stesso tempo incentiva la frammentazione degli investimenti e tende a duplicare e a sovrapporre le azioni nel campo della ricerca. È necessario, in selezionate aree di ricerca e sviluppo, come quella dei farmaci, integrare i programmi e definire strategie comuni.

Quindi, in tempo di crisi, occorre che non vi siano più finanziamenti pubblici a "pioggia" o singoli interventi di finanziamento, ma vi sia una reale integrazione delle risorse disponibili per sviluppare ricerca di qualità. Un ruolo importante in questo processo possono rivestire sia le istituzioni nazionali ed internazionali, nonché la partecipazione più attiva, per il mondo dei farmaci, dell'industria farmaceutica e biotecnologica. Questi i temi che verranno trattati dal Simposio Inaugurale nel 34° Convegno della SIF (mercoledì 14 ottobre, ore 16,00, Rimini).

**15 OTTOBRE 2009**

**VARIABILITY OF THE RESPONSE TO ANTIPLATELET DRUGS: CAUSES, EVIDENCE AND FUTURE PERSPECTIVES – C. Patrono, E. Tremoli**

15 ottobre 2009, ore 8.30

Il simposio è organizzato dalla Dr.ssa Bianca Rocca, Istituto di Farmacologia, Università Cattolica, Roma.

Le malattie cardiovascolari aterotrombotiche sono la prima causa di mortalità e disabilità nei paesi industrializzati e i farmaci antiaggreganti piastrinici sono un presidio terapeutico fondamentale in tale contesto. A questo gruppo di farmaci appartengono la "vecchia" aspirina, tienopiridine di prima generazione (ticlopidina, clopidogrel) e di recente approvazione regolatoria (prasugrel), e nuovi farmaci in fase III di sviluppo (cangrelor, ticagrelor, inibitori del recettore della trombina).

In questo contesto in forte "crescita" farmacologica, si è fatto strada negli ultimi 10 anni un concetto preso maldestramente in prestito alla farmacologia di antibiotici o antitumorali: la "resistenza agli antiaggreganti". In questa categoria, cui manca un consenso su definizione e metodologia di riferimento (a differenza degli antibiotici, per esempio), sono stati "costretti" i fenomeni più disparati: non-compliance, insuccessi terapeutici, interazioni tra farmaci, eterogeneità di risultati con qualsivoglia test di funzione piastrinica. Il risultato di questa confusione, soprattutto di conoscenza della farmacologia classica, ha portato alle conclusioni più disparate e mai provate nella pratica clinica: cambiare farmaco, aumentare il dosaggio, proporre a pazienti che avevano preso per anni la loro aspirina senza soverchi problemi di "monitorizzare" la loro terapia, come accade per farmaci a più stretto indice terapeutico quali i dicumarolici.

Lo sforzo di una parte più "illuminata" della comunità scientifica è stato invece quello di individuare l'esistenza di meccanismi di variabilità intra- ed inter-individuale in risposta ai diversi antiaggreganti, specie per farmaci quali il clopidogrel con farmacocinetica complessa che include una bio-attivazione da parte di isoenzimi del CYP450. Pertanto il concetto di variabilità basata sul meccanismo d'azione di farmaci, su patologie di base, su fattori individuali e/o ambientali, ha iniziato faticosamente a farsi strada per rimpiazzare una resistenza fuori posto e comprendere come ottimizzare l'intervento terapeutico.

Questo simposio analizza i punti di cui sopra: meccanismi di variabilità, inappropriata definizione di resistenza, problematiche metodologiche, recenti osservazioni di farmacogenetica che rendono ancora più importante il concetto di risposta individuale e di terapia individualizzata. Tutto questo, rivisitando farmaci "vecchi", ma anche considerando quelli di recente e possibilmente futura immissione sul mercato.

## **PATHOGENIC MECHANISMS AND DRUGABLE TARGETS IN POST-ISCHEMIC BRAIN INJURY – M. Pizzi, D. Pellegrini-Giampietro**

15 ottobre 2009, ore 8.30

L'ischemia cerebrale secondaria a traumi, ictus o arresto cardiocircolatorio rappresenta ancora una delle cause più comuni di morte o grave invalidità nei paesi sviluppati e ciò in conseguenza del fatto che le possibilità di intervento terapeutico rimangono estremamente limitate. L'unico trattamento riconosciuto, basato sull'impiego di farmaci ad attività fibrinolitica, è generalmente indicato in una stretta minoranza di pazienti e non sempre risulta efficace nel migliorare i deficit neurologici. Comprendere meglio i meccanismi di patogenesi alla base del degenerazione cerebrale post-ischemica e identificare nuovi target per il trattamento resta pertanto un'urgenza sanitaria e sociale. Questo simposio ha l'obiettivo di presentare recenti acquisizioni sulla fisiopatologia del danno post-ischemico e insieme discutere il futuro di nuovi possibili trattamenti farmacologici. Fra i temi trattati, la neuroinfiammazione con il rilascio di metalloproteinasi e l'utilità terapeutica di farmaci inibitori per questi enzimi (Diana Amantea, Università della Calabria). Si parlerà di risposta mitocondriale all'ischemia mediata dalla "A-kinase-Anchor Proteins121", una proteina capace di assemblare l'unità di "signalling" associata all'AMP ciclico cellulare, e la validità di questo target nel controllo del danno ischemico (Antonio Feliciello, Università Federico II). Nell'ambito dei meccanismi omeostatici attivati dai processi di "pre- e post-conditioning", verranno presentati i risultati di studi sulla regolazione di canali ionici e trasportatori per sodio e calcio (Giuseppe Pignataro, Università Federico II) o di enzimi nucleari, la poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP), nel controllo della risposta neurovascolare all'ischemia e insieme l'attività di nuove molecole (Elisabetta Gerace, Università di Firenze). Si tratterà di meccanismi epigenetici nella regolazione della trascrizione post-ischemica e dell'efficacia di una strategia terapeutica innovativa di "modulazione" delle istone deacetilasi nel trattamento del danno cerebrale (Ilenia Sarnico, Università di Brescia). Infine, verranno discusse ulteriori frontiere sul versante della rigenerazione e della modulazione farmacologica della neurogenesi con la presentazione di un "neonato" target terapeutico, il recettore purinergico GPR17 (Maria Pia Abbracchio, Università di Milano).

## **HUNTINGTON DISEASE – AN ORPHAN INDICATION WITH HIGH UNMET MEDICAL NEED - G Gaviraghi, G. Pepeu**

15 ottobre 2009, ore 8.30

La malattia di Huntington è una grave patologia neurodegenerativa che colpisce le funzioni motorie e cognitive ed è invariabilmente letale, causata da una mutazione sul gene codificante per la proteina Huntingtina (HTT). A tutt'oggi non esistono terapie in grado di evitare l'insorgenza o di fermare la progressione della patologia. A causa della sua bassa incidenza nella popolazione è considerata una malattia rara con conseguente carente attenzione da parte dell'industria farmaceutica, nonostante il meccanismo alla base della malattia di Huntington (espansione di una tripletta ripetuta codificante per l'amminoacido Glutammina) sia presente anche in altre patologie neurodegenerative rare e che quindi si possano configurare ipotesi sullo sviluppo di farmaci in grado di intervenire su più patologie. Pur essendo una malattia monogenica, si conosce ancora relativamente poco sulla funzione della proteina HTT e dell'importanza fisiopatologica dei vari meccanismi scatenati dalla mutazione a livello cellulare nella patologia di Huntington. In particolare, la ricerca e lo sviluppo di farmaci in grado di prevenire l'insorgenza o di modificare la progressione della malattia di Huntington è rallentata dalla relativa mancanza di bersagli molecolari sfruttabili ed in grado di modificare gli eventi biochimico-cellulari scatenati dalla mutazione, e dalla difficoltà nello stabilire la predittività dei modelli utilizzati in preclinica per la patologia umana. Nella sessione verranno affrontati diversi aspetti relativi a tali problematiche, dall'identificazione di bersagli molecolari in grado di interferire con gli effetti della mutazione HD alla identificazione e sviluppo di molecole in grado di modificare tali effetti utilizzando strategie di chemogenomica abbinati ad approcci di target deconvolution. In maniera complementare alla terapia farmacologica, la terapia cellulare offre anch'essa grandi opportunità per ripristinare le funzioni perse nel corso della progressione della patologia. L'aspetto della validazione degli approcci terapeutici in modelli animali predittivi sarà quindi affrontato come condizione essenziale allo studio ed alla validazione clinica delle potenziali terapie.

## **PALMITOYLETHANOLAMIDE ANTINFLAMMATORY/ NEUROPROTECTIVE PROPERTIES: THE PHARMACOLOGICAL BASES FOR NOVEL PUTATIVE THERAPEUTIC AGENTS – S. Skaper, L. Steardo**

15 ottobre 2009, ore 8.30

L'amide dell'acido palmitico e dell'etanamide, palmitoiletanamide (PEA), fu identificata poco più di cinquanta anni fa e già allora furono riconosciute alcune sue proprietà antinfiammatorie. Tuttavia, come talvolta avviene in farmacologia, l'interesse per questo composto gradualmente si smorzò, per rinvigorirsi poi con la scoperta degli endocannabinoidi. La PEA esibisce analogie strutturali con l'anandamide ed esercita alcune attività di tipo cannabinoidi. Per quanto anandamide e PEA attivino segnali cellulari differenti e utilizzino vie di sintesi e di degradazione distinte, tuttavia essa viene inclusa nel gruppo dei cannabinoidi come composto "entourage", per il fatto che alcuni suoi effetti cannabinomimetici possono, in parte, derivare dall'interferenza con l'inattivazione dell'anandamide di cui, così, ne potenzia gli effetti.

La rinnovata attenzione alla PEA ha promosso negli ultimi anni numerosi studi, i cui risultati hanno confermato le sue proprietà antinfiammatorie, ottenute interagendo sovente su target estranei al sistema endocannabinoide, e propongono tale composto, privo di psicoattività e dotato di ottimo profilo di tollerabilità, per il trattamento di quelle condizioni nelle quali processi infiammatori si associano e/o inducono processi neurodegenerativi.

La relazione della Prof.ssa Iuvone (Università di Napoli Federico II) tratterà degli effetti modulatori della PEA sull'attivazione mastocitaria, responsabile dell'innesco della reazione infiammatoria, indicando così il benefico effetto esercitato da tale composto in un vasto *range* di patologie, dal granuloma alle infiammazioni del tratto gastrointestinale, alle dermatiti atopiche; mentre il Prof. Cuzzocrea (Università di Messina) discuterà gli effetti della PEA sul danno sperimentale spinale nell'animale da laboratorio, mostrando per la prima volta la capacità di tale molecola di ridurre significativamente il processo infiammatorio ed il danno tissutale con un evidente, più pronto e più netto miglioramento della ripresa funzionale. L'intervento della Prof.ssa Costa (Università di Milano Bicocca) focalizzerà, accanto alle proprietà antinfiammatorie della PEA, la sua efficacia nel controllo del dolore neuropatico nel modello murino di legatura dello sciatico, soffermandosi, come i precedenti relatori, sul complesso apparato molecolare che sottende a questa azione. La relazione della Dott.ssa Scuderi (Università di Roma SAPIENZA) tratterà delle evidenze prodotte dal gruppo del Prof. Steardo sulla capacità della PEA di attenuare, in maniera dose-dipendente, la gliosi reattiva in un modello in vitro di morbo di Alzheimer, delineando i possibili meccanismi attraverso cui tale attività viene operata. L'attenuazione della neuroinfiammazione si riverbera in un'attività di neuroprotezione. Infine, la Prof.ssa Guaza (Istituto Cajal di Madrid) discuterà l'implicazione del sistema endocannabinoide in un modello murino di sclerosi multipla e fornirà, per la prima volta, evidenze sperimentali a favore dell'attività antinfiammatoria e di riduzione della disabilità motoria dell'animale in tale modello di patologia, enfatizzandone il potenziale terapeutico.

Il simposio, raccogliendo i contributi e mettendo a confronto le esperienze di gruppi particolarmente impegnati sull'argomento, puntualizzerà le conoscenze attuali sulle proprietà antinfiammatorie e neuroprotettive della PEA, valutando il suo promettente potenziale terapeutico in un momento nel quale stanno per avviarsi nel mondo alcuni *trials* clinici.

Accanto al Prof. Steardo, la moderazione del simposio è tenuta dal Dott. Skaper, autorevole studioso dell'argomento, che per primo identificò l'attività protettiva della PEA in un modello di esotossicità da glutamato.

## **THE TRP CHANNELS IN HEALTH AND DISEASE – P. Geppetti, M. Trevisani**

15 ottobre 2009, ore 8.30

La sensazione di pungente freschezza di una caramella alla menta, la sensazione di lieve, ma estremamente piacevole, bruciore piccante creato dal peperoncino, dal pepe o dalla mostarda, dal wasabi o dall'aglio fresco non sono altro che gradevoli illusioni farmacologiche create dai rispettivi principi contenuti in queste spezie. Ma è solo negli ultimi 10-15 anni che sono stati chiariti i meccanismi molecolari in base ai quali tutto questo può avvenire. Infatti, circa 20 anni fa venne clonato nella *Drosophila* il primo canale Transient Receptor Potential (TRP), che presentava la caratteristica di partecipare, accoppiandosi alla rodopsina e per mezzo della sua permeabilità ai cationi, alla trasduzione del segnale luminoso nel sistema visivo del moscerino della frutta. Da quel momento sono stati identificati 56 sottotipi di canali TRP, di cui 28 nei mammiferi, che sono stati classificati in canonici, TRPC; per i vanilloidi, TRPV; melastatinici TRPM; di tipo TRPP; canali muco lipidici, TRPML; di tipo TRPN ed infine il canale TRPA1. I recettori TRP presentano una caratteristica struttura-canale con una porzione idrofobica transmembrana costituita da 6 domini e due estremità citoplasmatiche. Le subunità si assemblano a formare omo o etero-tetrameri dando luogo così a canali ionici funzionali. Numerosi TRP mantengono la caratteristica funzione di contribuire alla trasduzione del segnale promosso da recettori accoppiati a proteine G (CGCR), tra i quali possiamo ricordare per il TRPV1 o per il TRPA1 i recettori muscarinici, B2 per la bradichinina, PAR2 per le proteasi, ed altri ancora. Un aspetto curioso, ma di stretta importanza fisiopatologica, è che almeno sei TRP (TRPA1, TRPM8, TRPV3, TRPV4, TRPV1 e TRPV2) sono espressi da una sottopopolazione di neuroni sensitivi primari nocicettivi dove essi trasducono sensazioni termiche da temperature fredde nocive fino a temperature calde nocive. A parte il TRPM8 attivato da freddo moderato e dal mentolo, di particolare rilevanza sono il TRPV1, sensibile a temperature calde nocive, >42°C, ed attivato dalla capsaicina, il principio pungente del peperoncino rosso ed il TRPA1, attivato da freddo moderato-nocivo e dai principi ungenti contenuti nel wasabi/mostarda (allile isotiocianato), cannella (cinnamaldeide), aglio (allicina) ed altri ancora. Ma dati più recenti hanno svelato come il TRPV1 sia attivato dal cannabinoide endogeno, anandamide e d altri mediatori lipidici e soprattutto da un pH extracellulare basso, mentre il TRPA1 da prodotti anche aldeidici dello stress ossidativo e nitrato, producendo così dolore ed infiammazione neurogenica. Questo nuovo meccanismo pro-algogeno può essere di notevole importanza fisiopatologica e per lo sviluppo di nuovi farmaci antidolorifici. Oggi conosciamo anche di molti altri canali TRP la collocazione anatomico-funzionale e ne cominciamo a capire le implicazioni fisiopatologiche. Il presente simposio offrirà ai partecipanti attraverso le relazioni di quattro autorità indiscusse in questo campo, un'opportunità unica nel panorama dei convegni nazionali di acquisire le più recenti informazioni sul ruolo di alcuni canali TRP in importanti funzioni nei sistemi dolorifico, gastrointestinale, cardiovascolare, respiratorio e altri ancora.

**METODICHE E BIOMARKER NON INVASIVI PER LA VALUTAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA NELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA - G. Folco, D. Olivieri**

15 ottobre 2009, ore 8.30

Al prossimo congresso nazionale della SIF, che si terrà a Rimini, nei giorni 14-17 ottobre 2009, si svolgerà un simposio dal titolo "Metodiche e biomarker non invasivi per la valutazione della terapia farmacologica nella broncopneumopatia cronica ostruttiva", organizzato dal Prof. Paolo Montuschi (Istituto di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore). La valutazione dell'infiammazione polmonare è un obiettivo prioritario nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) in quanto: 1) l'infiammazione polmonare ha un ruolo fisiopatologico centrale in questa patologia; 2) consente di monitorare la risposta alla terapia farmacologica sulla base di misure di outcome maggiormente sensibili e/o obiettive rispetto a quelle attualmente generalmente utilizzate negli studi clinici sulla BPCO (prove di funzionalità respiratoria, questionari, frequenza di riacutizzazioni); 3) può essere utile nel follow-up di pazienti con BPCO (ad es., essere predittiva di riacutizzazioni); 4) può essere utile nella identificazione di fenotipi di pazienti con BPCO; 5) può essere utile nella valutazione di nuovi farmaci per la BPCO. La valutazione dell'infiammazione polmonare è attualmente limitata a metodiche invasive (ad es., broncoscopia, biopsie bronchiali) che ne precludono l'uso di routine. L'obiettivo di questo simposio è quello di presentare, nell'ambito di un gruppo di lavoro PRIN 2008, metodiche e biomarker non invasivi di infiammazione polmonare nella BPCO. In particolare, saranno discusse l'analisi metabolomica del condensato del respiro mediante spettroscopia in risonanza magnetica, l'analisi del monossido di azoto nell'aria espirata, l'analisi dell'espettorato indotto, la misurazione di mediatori lipidici con effetti pro- and anti-infiammatori a livello polmonare. Il condensato del respiro è una metodica completamente non invasiva per la raccolta delle secrezioni bronchiali. La metabolomica, lo studio di molecole generate da vie metaboliche, definisce il fenotipo metabolico ed offre la possibilità di identificare nuovi biomarker con importanti implicazioni cliniche e per lo sviluppo di farmaci. Saranno presentati dati preliminari sulla possibilità di discriminare pazienti con BPCO ed altre patologie respiratorie sulla base dell'analisi metabolomica del condensato del respiro. Sarà discussa l'utilità, in pazienti con BPCO, della misurazione del monossido di azoto nell'aria espirata, una metodica ampiamente accettata per la valutazione dell'infiammazione del sistema respiratorio in pazienti con asma. Saranno discusse le potenzialità dell'analisi dell'espettorato indotto, sia in termini di valutazione di cellule infiammatorie (ad es., eosinofili), sia in termini di misurazione di molecole infiammatorie nel sovratanante dell'espettorato, con particolare riguardo alla possibilità di identificare fenotipi di pazienti con BPCO ed alle relative implicazioni terapeutiche. Sarà, inoltre, discusso l'approccio alla determinazione quantitativa di biomarker di stress ossidativo (ad es., isoprostani), mediatori pro-infiammatori (ad es., leucotriene B4) e molecole anti-infiammatorie (ad es., lipossine) nel condensato del respiro e nel sovratanante dell'espettorato indotto e relative implicazioni cliniche in pazienti con BPCO.

## **INNOVATION IN ANTIHYPERTENSIVE THERAPY: ALISKIREN – A. Corsini**

15 ottobre 2009, ore 10.45

Aliskiren è il primo inibitore diretto della renina approvato per uso clinico disponibile per la terapia dell'ipertensione e delle sue complicanze.

Aliskiren, mostra un profilo farmacocinetico e farmacodinamico particolarmente favorevole che ne consente l'associazione con la maggior parte dei farmaci impiegati per la terapia dell'ipertensione e del diabete,

Aliskiren possiede un meccanismo d'azione innovativo: legandosi alla renina, previene competitivamente il legame dell'angiotensinogeno all'enzima e la sua conversione ad angiotensina I e conseguentemente ad angiotensina II.

Studi clinici condotti su un'ampia popolazione di pazienti ipertesi hanno documentato la capacità di aliskiren ai dosaggi approvati per la terapia (150-300 mg) di determinare, sia in monoterapia sia in maniera additiva quando associato a farmaci appartenenti a diverse classi di antiipertensivi, un significativo effetto antiipertensivo, superiore in maniera statisticamente significativa all'ACE inibitore ramipril, ed un'inibizione mantenuta dell'attività reninica plasmatica (PRA) nei pazienti ipertesi. È importante sottolineare come l'azione farmacodinamica di aliskiren (inibizione della PRA, effetto sulla riduzione della pressione) si manifesti per una durata maggiore della sua emivita probabilmente per le caratteristiche di legame alla renina che ne permette un effetto inibitorio prolungato. La concentrazione di aliskiren necessaria per inibire del 50% la PRA è 0.66 ng/ml, dopo correzione per il legame alle proteine plasmatiche, che è simile alla IC<sub>50</sub> in vitro di 0.33 ng/ml per inibire l'attività reninica.

Aliskiren è in grado di inibire il RAS attraverso due meccanismi: 1) il legame al sito attivo della prorenina e della renina e 2) la riduzione dell'espressione dei recettori della (pro)renina la cui attivazione aumenta la conversione angiotensinogeno ad angiotensina I di almeno 5 volte

Sono già attualmente disponibili alcuni dati su end point clinici surrogati sia a livello cardiaco che renale; nello studio AVOID condotto su pazienti ipertesi diabetici con proteinuria, aliskiren ha determinato un'ulteriore effetto antiproteinurico in aggiunta alla migliore terapia antiipertensiva che comprendeva losartan ad alto dosaggio, indipendentemente dall'effetto antiipertensivo. Nello studio ALOFT ad esempio aliskiren ha dimostrato una riduzione dei livelli di BNP di 5 volte superiore rispetto alla terapia ottimizzata in pazienti con scompenso garantendo anche un ottimo profilo di tollerabilità.

.Numerosi studi clinici a lungo termine stanno valutando i benefici clinici di aliskiren in termini di protezione cardiovascolare.

Un ampio programma di studi denominato ASPIRE HIGHER, è stato disegnato con lo scopo di valutare gli effetti di aliskiren sulla riduzione di "end point" clinici quali morbilità e mortalità. Il programma coinvolgerà globalmente oltre 35000 pazienti in 14 sperimentazioni cliniche. All'interno del progetto ASPIRE HIGHER vanno menzionati 1) lo studio ALTITUDE che prevede di valutare gli effetti di aliskiren associato alla terapia convenzionale sulla morbilità cardiovascolare e renale e sulla mortalità in pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare e renale; 2) lo studio ATMOSPHERE che valuterà gli effetti di aliskiren in aggiunta alla terapia standard sulla morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti con scompenso cardiaco cronico; 3) lo studio APOLLO che valuterà per la prima volta l'efficacia di una terapia antiipertensiva, in questo caso con aliskiren, nella prevenzione primaria in pazienti anziani a rischio cardiovascolare, ed infine 4) lo studio ASTRONAUT che valuterà la capacità di aliskiren di ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti con scompenso acuto.

ASPIRE HIGHER prevede inoltre una gamma di ulteriori 10 studi mirati a valutare la protezione d'organo di aliskiren a livello cardiaco e renale.

I risultati di questi studi permetteranno di valutare gli effetti organo-protettivi di aliskiren e di definire il ruolo degli inibitori diretti della renina nella terapia dell'ipertensione e delle patologie vascolari ad essa associate.

## **AS04: THE BENEFITS OF THE NEW ADJUVANT SYSTEM FOR PREVENTION OF CERVICAL CANCER – F. Scaglione**

15 ottobre 2009, ore 10.45

Adjuvants have been developed since the early 1920s with the introduction of aluminium salts which are known significantly to increase the humoral response to vaccine antigens.

Formulating antigens with selected adjuvants composed of immunostimulants, vehicles, or a combination thereof is a likely way to achieve the goal of specific targeting of the immune responses. Among those novel vaccine adjuvants and antigen delivery systems, AS04 is employed in a new hepat B vaccine designed for hemodialysis patients and in the bivalent anti HPV vaccine.

AS04 is composed of an antigen carrier (aluminum salt) and an immunostimulant, 30-deacylated monophosphoryl lipid A (MPL).

Extensive preclinical studies and human clinical trials have established that AS04 enhance the immune responses to antigens both qualitatively and quantitatively.

The safety profile of AS04 has been extensively evaluated according to the intended use.

The molecule was subjected to a series of preclinical and clinical safety investigations using different routes of administration and various concentrations. AS04 has proven to be safe and well tolerated, and has been shown to be superior to aluminum salt in terms of antibody response in humans and protection in animal models.

## **EFFICACIA E SICUREZZA DEL CANAKINUMAB (ACZ885) NEI BAMBINI AFFETTI DA CRIOPIRINOPATIE: RISULTATI DI UN TRIAL DI FASE III MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO E DOPPIO CIECO – M. Gattorno**

15 ottobre 2009, ore 10.45

Le sindromi autoinfiammatorie sono un gruppo di malattie monogeniche secondarie a mutazioni di geni che codificano per proteine dotate di un ruolo centrale nella regolazione della risposta infiammatoria.

A questo gruppo di malattie appartengono le cosiddette Criopirinopatie, un gruppo di rare affezioni monogeniche, autosomiche dominanti, considerate fino ad un recentissimo passato come entità nosologiche distinte, ma in realtà secondarie a mutazioni differenti a carico dello stesso gene (*CIAS1*), che codifica per una proteina denominata criopirina che svolge un ruolo cruciale nella regolazione della produzione e secrezione di una delle principali citochine infiammatorie, l'interleuchina-1 (IL-1).

Almeno tre sindromi cliniche sono legate a diverse mutazioni del gene *CIAS1*, rappresentando pertanto la risultante di un ampio spettro fenotipico.

La forma più lieve è costituita dalla **sindrome autoinfiammatoria da freddo familiare** (*familial cold autoinflammatory syndrome*), una affezione maggiormente tipica dell'età adulta, caratterizzata da accessi febbrili e lesioni orticarioidi scatenati dall'esposizione al freddo; talvolta si possono associare artralgia, addominalgia e congiuntivite.

La **sindrome di Muckle-Wells** (MWS) è caratterizzata da lesioni simil-orticarioidi, non sempre pruriginose, ad esordio nei primi anni di vita, di natura non vasculitica. Con il tempo possono comparire una poliartrite non erosiva, amiloidosi renale e sordità neurosensoriale.

La forma più severa è rappresentata dalla **sindrome CINCA** (*Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous and Articular*), affezione febbrile infiammatoria sistemica ad andamento cronico caratterizzata da lesioni cutanee di tipo orticarioide ad esordio già in età neonatale, associate ad un costante quadro infiammatorio sistemico (febbricola, persistente elevazione indici di flogosi, anemia ipocromica). Analogamente a quanto osservato nella MWS i bambini possono sviluppare, in modo più precoce, un severo interessamento osteoarticolare (artrite e displasie diafisarie e metafisarie), sordità neurosensoriale e deficit intellettivo di gravità variabile. A questo si associa frequentemente una cefalea subcronica legata ad un quadro di meningite asettica ed un coinvolgimento infiammatorio oculare (iridociclite, vasculite retinica).

Il trattamento di tale affezione è basato sull'inibizione dell'IL-1. Il primo farmaco utilizzato a tal fine è stato l'antagonista recettoriale dell'IL-1 ricombinante (anakinra), il cui utilizzo quotidiano per via sottocutanea permette di controllare in modo drammatico le manifestazioni infiammatorie di queste affezioni. Recentemente sono stati messi a punto strategie anti-IL1 alternative come l'IL1-TRAP (rilonacept) e l'anticorpo monoclonale anti IL-1 (canakinumab) in grado di svolgere una efficace azione di inibizione di IL-1 $\beta$  a fronte di una più lunga emivita.

Nella relazione saranno descritte le caratteristiche cliniche e le basi fisiopatologiche delle Criopirinopatie e verranno illustrati i risultati recentemente ottenuti nel corso di uno studio di fase III mirato a valutare la sicurezza a lungo termine, la tollerabilità e l'efficacia di canakinumab nelle Criopirinopatie. La somministrazione di Canakinumab ogni 8 settimane ha provocato una remissione clinica e bioumorale rapida e sostenuta nei pazienti con le diverse forme di Criopirinopatia, dimostrando un ottimo profilo di tollerabilità e sicurezza.

## **CRITICALITIES ABOUT GENERIC DRUGS – P. Navarra**

15 ottobre 2009, ore 10.45

In questa *lecture* vengono esaminate e discusse le principali criticità riguardanti i farmaci equivalenti o 'generici'; quest'ultima definizione è entrata nell'uso comune benché non corretta dal punto di vista normativo. Per questa classe di farmaci, le problematiche che affrontiamo oggi in Italia sono soprattutto legate alle modalità di distribuzione sul mercato, in particolare sul territorio, che non favoriscono l'uso continuativo di uno stesso prodotto, sia esso *branded* o generico 'vero'. Il problema è rilevante soprattutto per le terapie croniche e/o quando sia necessario l'impiego di farmaci con basso indice terapeutico, e finisce col favorire una attitudine conservativa ed una scarsa penetrazione dei generici 'veri' sul mercato.

Questa problematica è molto complessa, ed i farmacologi non hanno di fatto possibilità di incidere sul processo, se non forse attraverso un'attività formativa/informativa sull'uso appropriato dei farmaci generici. L'ambito in cui il farmacologo trova invece maggiori spazi di intervento è quello della valutazione della bontà dei dossier regolatori, un momento –situato a monte rispetto alla commercializzazione- di grande rilevanza per la salute pubblica, in quanto permette di esercitare un controllo sul livello complessivo di qualità dei prodotti che giungono sul mercato. Nella *lecture* vengono analizzati gli 'strumenti condivisi' di valutazione dei dossier, ossia le linee guida e le raccomandazioni EMEA e FDA. Vengono discussi i punti di queste linee guida che ancora lasciano margini di arbitrarietà nell'interpretazione della norma, cui spesso conseguono divergenze di valutazione fra le diverse Agenzie Nazionali ed interferenze nell'iter regolatorio dei generici sia a livello nazionale che comunitario. In questo ambito normativo, uno spazio adeguato viene dato alla descrizione delle due nuove linee guida EMEA sugli studi di bioequivalenza e sulla validazione dei metodi analitici. Questi due nuovi strumenti, al presente in fase di *'advanced draft'*, introducono molti miglioramenti rispetto alle versioni precedenti, e promettono di superare alcune problematiche valutative che negli ultimi anni hanno causato un numero elevato di procedure di *referral* a livello europeo.

## **BEYOND THE CARDIOVASCULAR RISK – F. Bernini**

15 ottobre 2009, ore 11.15

The symposium entitled "Beyond the cardiovascular risk" will focus on the activity of the HMG-CoA reductase inhibitor at high efficacy rosuvastatin on either lipid profile and inflammation. Whether the latter effect may involve the so called "statin pleiotropic effect" and be independent of the lipid-lowering effect will be discussed.

Rosuvastatin is widely available for use in the management of dyslipidemia, and was recently approved in the US to slow the progression of atherosclerosis as part of a strategy to lower low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and total cholesterol (TC) to target levels. The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) study was the first large-scale, prospective study to examine the benefits of statin therapy in subjects with elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein but with low-to-normal LDL-cholesterol levels, who were not qualified for lipid-lowering treatment according to the current guidelines for primary prevention. Rosuvastatin reduced LDL-cholesterol levels by 50% and high-sensitivity C-reactive protein by 37%. Compared with placebo, the combined primary end point was reduced in 44%, and total mortality in 20%. The trial confirmed the relationship between the rates of major cardiovascular events with both high-sensitivity C-reactive protein and LDL-cholesterol levels achieved after statin treatment.

The results from the JUPITER study highlighted the importance of novel marker predictors to identify and to more accurately define patients at risk. Such predictors of high cardiovascular risk may include lipoprotein analysis, measurement of lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein, and assessment of hyperglycemia, liver function, and central obesity. Vascular imaging can also provide useful risk information. The second part of this symposium will go into detail in the definition of new markers that may take in account both inflammation and lipoproteins in atherosclerosis.

## **THE LATE $I_{Na}$ AS A NEW THERAPEUTIC TARGET IN ANGINA – A. Mugelli, F. Rossi**

15 ottobre 2009, ore 12.15

L'armamentario terapeutico per il trattamento dell'angina cronica si arricchisce di un nuovo farmaco con un meccanismo d'azione completamente diverso dai farmaci antianginosi tradizionali.

La ranolazina è un antianginoso che non riduce la frequenza o la contrattilità cardiaca e che non ha azioni di vasodilatazione coronarica.

Il suo bersaglio è la corrente tardiva del sodio o *late  $I_{Na}$* .

Ne parlano due illustri farmacologi cardiovascolari, Francesco Rossi e Alessandro Mugelli.

La *late  $I_{Na}$*  è la componente sostenuta della corrente rapida del  $Na$ , che è la corrente responsabile della fase 0 del potenziale d'azione nei miociti cardiaci.

La *late  $I_{Na}$*  è dovuta alla mancata inattivazione o alla riapertura tardiva dei canali del sodio a dipendenza di voltaggio.

Esistono ampie e documentate evidenze sperimentali che la corrente tardiva del sodio abbia un importante ruolo in patologia cardiaca: infatti la sua ampiezza è aumentata in condizioni patologiche come in corso di ischemia o di insufficienza cardiaca.

Nella sua lettura, il Prof Mugelli, illustrerà i meccanismi che dall'incremento della *late  $I_{Na}$*  portano al sovraccarico di calcio intracellulare e le conseguenze di questo effetto in termini di alterazioni elettrofisiologiche, meccaniche e dell'apporto e consumo di  $O_2$ .

Sulla base dei dati che verranno presentati, si può affermare che la *late  $I_{Na}$*  è un nuovo bersaglio terapeutico nel trattamento dell'angina pectoris.

Nel simposio verranno presentate le proprietà farmacologiche della ranolazina, un selettivo inibitore della *late  $I_{Na}$*  e prototipo di una nuova classe di farmaci antianginosi.

Verranno discusse le evidenze sperimentali su questo nuovo meccanismo d'azione e presentati gli studi clinici a supporto dell'efficacia del farmaco. La ranolazina è stata approvata nel trattamento dell'angina cronica stabile sia dalla FDA che dall'EMA, e al momento del Congresso, dovrebbe essere disponibile anche in Italia.

## **APPROCCIO TERAPEUTICO E OTTIMIZZAZIONE DELLE RISORSE NELLE PATOLOGIE REUMATICHE – P. Giusti, C. Riccardi**

15 ottobre 2009, ore 11.15

Le patologie reumatiche (quali, ad esempio, l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica e la spondilite anchilosante) sono malattie infiammatorie croniche immunomediate in cui una anomala risposta immunitaria, coordinata dai linfociti T e B, causa processi autoimmuni che stimolano il rilascio di citochine pro-infiammatorie che sostengono una risposta infiammatoria responsabile di danni locali e sistemici.

La disponibilità di farmaci biologici, i.e. farmaci biotecnologici prodotti con tecniche di ingegneria genetica, in aggiunta ai DMARDs convenzionali, ha introdotto opzioni terapeutiche particolarmente innovative nel trattamento delle patologie reumatiche. I farmaci biotecnologici, comprendenti proteine di fusione ed anticorpi monoclonali, rispetto ai DMARDs convenzionali, sono dotati di maggiore specificità d'azione, in quanto diretti ad inibire le funzioni dei linfociti T e B e di alcune citochine pro-infiammatorie (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) che svolgono un ruolo determinante nell'induzione e nell'automantenimento dell'infiammazione. Rispetto ai farmaci convenzionali, i farmaci biotecnologici manifestano proprietà farmacocinetiche diverse e molto più complesse.

L'ampliamento del ventaglio di farmaci disponibili per la terapia delle patologie reumatiche ha aperto il campo a studi e considerazioni circa la corretta strategia terapeutica da adottare. Nonostante la dimostrata efficacia dei farmaci biotecnologici nel trattamento delle patologie reumatiche, resta ancora da definire la sequenza terapeutica ottimale nelle diverse patologie e nelle diverse situazioni cliniche, tenendo conto della fase di malattia, della non trascurabile quota di pazienti comunque responsivi al trattamento con farmaci convenzionali e del profilo di sicurezza/efficacia a lungo termine e dei costi di questi farmaci.

L'elevata prevalenza (5-7% della popolazione) e gravità in termini di evoluzione disabilitante rendono conto dell'elevato costo socio-assistenziale delle patologie reumatiche che, in Italia, supera i 20 miliardi l'anno di cui circa un terzo a carico del SSN mentre i restanti due terzi sono rappresentati dalla perdita di produttività. Accurati studi di analisi Cost of Illness sono quindi d'importanza critica per l'ottimizzazione dell'allocazione delle risorse in ambito reumatologico.

### **Programma**

G. Nocentini, (Dip. di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Tossicologia e Chemioterapia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia) "Risposta cellulare e meccanismi molecolari nell'insorgenza e mantenimento delle patologie reumatiche"

P. Debetto, (Dip. di Farmacologia ed Anestesiologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Padova) "Farmacologia dei farmaci biologici impiegati nelle patologie reumatiche"

C. Montecucco (Struttura Complessa di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia) "Strategia terapeutica nelle artriti croniche idiopatiche"

A. Cicchetti (Dip. di Scienze Economiche ed Aziendali, Facoltà di Economia, Università Cattolica S. Cuore, Roma) "Le malattie reumatiche: uno studio per determinare i costi sociali nei prossimi 30 anni nelle regioni italiane"

Discussione e conclusioni

## **DAI BISOGNI DEI PAZIENTI ALL'OTTIMIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI – S. Adami, P. L. Canonico**

15 ottobre 2009, ore 11.15

Con l'invecchiamento della popolazione a livello mondiale, l'osteoporosi e le fratture ad essa correlate stanno diventando un importante problema di salute pubblica. L'identificazione dei soggetti ad elevato rischio di frattura e la valutazione di potenziali cause sottostanti di osteoporosi secondaria rappresentano i due momenti fondamentali nel riconoscimento dei pazienti che possono trarre beneficio dall'impostazione di un intervento terapeutico, sia esso non farmacologico (prevenzione delle cadute, attività fisica, riduzione del consumo di alcolici e cessazione del fumo), che farmacologico (trattamenti anti-riassorbitivi, anabolici o dotati di azione combinata, associati a supplementazione con vitamina D e calcio). Tuttavia, nonostante la disponibilità di efficaci opzioni terapeutiche, esiste ancora la necessità di ottimizzare il trattamento dell'osteoporosi, sia in termini di efficacia nel ridurre il rischio fratturativo che di miglioramento dell'aderenza alla terapia, come dimostrato dall'identificazione di soggetti con risposta inadeguata o sub-ottimale agli agenti terapeutici attualmente utilizzati. Fra gli agenti anti-riassorbitivi, gli inibitori della catepsina K possono rappresentare una nuova opzione terapeutica e sono già disponibili dati di efficacia sulla densità minerale ossea e sui marcatori di turnover osseo in donne in postmenopausa. Un altro approccio anti-riassorbitivo mirato è rappresentato dall'inibizione del RANK ligando (RANKL), che è il mediatore essenziale dell'attività osteoclastica, fondamentale per la loro differenziazione, attivazione e sopravvivenza. Il RANK ligando esercita un effetto catabolico sull'osso trabecolare e corticale con conseguente riduzione del volume, della densità minerale e della resistenza ossei. In numerosi modelli preclinici di osteoporosi postmenopausale, l'inibizione del RANK ligando ha prevenuto la perdita di massa ossea e le alterazioni della microarchitettura dell'osso e si è associata ad un aumento della resistenza ossea a livello sia vertebrale che femorale. Al momento, sono in fase di studio una serie di approcci terapeutici innovativi mirati all'inibizione del RANK ligando nell'uomo. Fra questi, la somministrazione sottocutanea, ogni 6 mesi, di un anticorpo monoclonale sperimentale interamente umano diretto contro il RANK ligando ha determinato, nel corso di studi clinici randomizzati e controllati, importanti incrementi della densità minerale ossea a livello di tutti i siti scheletrici (inclusi vertebre lombari, femore totale e radio distale) e rapide, marcate e prolungate riduzioni dei marker di turnover osseo in donne con osteopenia o osteoporosi postmenopausale. Inoltre, nel corso di due studi clinici condotti verso alendronato, questo approccio terapeutico ha indotto aumenti superiori della BMD a livello di tutti i siti scheletrici esaminati dopo 12 mesi di trattamento. L'inibizione del RANK ligando con questo anticorpo monoclonale ha recentemente dimostrato di ridurre in modo significativo il rischio di fratture vertebrali (68%), non vertebrali (20%) e di femore (40%) nel corso di 3 anni di trattamento in donne con osteoporosi postmenopausale. La frequenza e la tipologia degli eventi avversi riportati è risultata simile a quella del placebo o del trattamento con bisfosfonati, indicando un buon profilo di tollerabilità.

Questi dati suggeriscono che l'inibizione del RANK ligando rappresenta un ulteriore ed innovativo approccio terapeutico per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e che, sulla base dei dati comparativi di BMD, possa produrre un beneficio clinico superiore rispetto alle attuali terapie con bisfosfonati. Per quanto riguarda gli agenti anabolici, la somministrazione di anticorpi diretti contro la sclerostina ha dimostrato di aumentare la formazione e la resistenza ossee in modelli preclinici; inoltre, il trattamento con anticorpi interamente umani diretti contro Dkk1 ha indotto incrementi dose-dipendenti della densità minerale ossea accompagnati da una significativa stimolazione dei marcatori di formazione ossea in modelli preclinici di perdita ossea da deficienza estrogenica. Nonostante tali approcci terapeutici innovativi necessitino di conferme nell'ambito di studi clinici appropriati, dal momento che i dati nell'uomo sono ancora limitati, rappresentano una promessa per il futuro della prevenzione delle fratture da fragilità.

## **INDEPENDENT DRUG INFORMATION AS A TOOL FOR AN APPROPRIATED AND SAFER USE OF MEDICINES – R. Fantozzi, P. Piacentini**

15 ottobre 2009, ore 11.15

Informare sul farmaco non significa solo descrivere il farmaco nei suoi aspetti chimici, meccanicistici e funzionali, ma, piuttosto, definirne l'insieme della proprietà che lo costituiscono strumento terapeutico per la tutela della salute del singolo paziente. L'informazione sul farmaco interfaccia quindi, non solo le richieste dei professionisti della salute, ma anche quelle del consumatore. In questa prospettiva, informare sul farmaco significa collocarlo e validarlo in tutte le fasi e in tutti gli ambiti in cui si articola il processo di selezione, di distribuzione e di utilizzazione del farmaco stesso. È comune associare alla dizione "informazione sul farmaco" l'aggettivo "indipendente": nel portale di MICROMEDEX, che offre un supporto educativo al Simposio è dichiarata l'offerta di una "*unbiased drug information for those who prescribe, order, dispense, or administer medications*". Questa aggiunta comporta il problema, ed il rischio, di focalizzare l'attenzione, non tanto sull'informazione in sé, quanto sulla sua "indipendenza" da fattori condizionanti, sostenuti soprattutto da interessi economici, che possono distorcere la valutazione delle effettive proprietà del farmaco. È esperienza del gruppo di Farmacologi di *SIF-Farmaci in evidenza* il reperimento di articoli, autorevolmente editi, nei quali sono evidenziati *bias* valutativi ed interpretativi relativi ad efficacia e sicurezza di farmaci in uso clinico. Parlare di informazione indipendente significa anche identificare i soggetti che siano in grado di esprimerla, come gruppi di lavoro autonomi od organizzazioni o enti di tipo istituzionale, a base regionale, nazionale o sovranazionale. Il Simposio ha voluto dare voce a differenti fonti di informazione, diversificandole sia su base geografica che su base organizzativa: singole aziende ospedaliere in Italia ed in Inghilterra, una sanità regionale (il Veneto) e l'AIFA. Ha, inoltre, voluto rispondere al dibattito sulla capacità o meno delle Società Scientifiche di svolgere "informazione indipendente" riportando l'esperienza del *Centro di Informazione sul Farmaco della SIF*. Il supporto della SIFO ha validato e rafforzato la posizione della SIF. Il consumatore rappresenta sia il terminale dell'informazione che il punto di partenza della critica ad una informazione incompleta e poco trasparente: ne parlerà un rappresentante dell'associazionismo dei consumatori, R. Miracapillo.

## **LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEGLI PSICOFARMACI – F. Drago, G. Palmieri, G. Racagni**

15 ottobre 2009, ore 11.15

L'evoluzione della psicofarmacologia e la sempre più chiara caratterizzazione interdisciplinare delle malattie psichiatriche hanno profondamente modificato il trattamento farmacologico. La disponibilità di numerose molecole appartenenti a classi terapeutiche diverse rende possibile il controllo di manifestazioni sub-cliniche, di sintomi isolati e di singoli tratti comportamentali, ma d'altra parte aumenta anche la probabilità di interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche tra le diverse classi di farmaci utilizzati con conseguenti rischi di effetti collaterali.

Le interazioni tra farmaci rappresentano un aspetto importante nella valutazione di composti che, come gli psicofarmaci, vengono spesso somministrati per lunghi periodi di tempo ed in associazione con altri composti. La polifarmacoterapia, cioè l'uso contemporaneo di più farmaci, è una pratica ormai accettata e spesso necessaria in psichiatria: a) per il trattamento di concomitanti disturbi psichici e neurologici; b) per il trattamento di concomitanti malattie organiche; c) per il controllo di effetti indesiderati; d) come terapia aggiuntiva nell'ambito di strategie di potenziamento. Alla luce di queste considerazioni, il potenziale di interazioni tra farmaci è quindi particolarmente elevato nei pazienti psichiatrici, soprattutto nella popolazione anziana che, generalmente, viene trattata con diversi agenti terapeutici.

Negli ultimi anni si è assistito ad una aumentata presa di coscienza e ad una migliore conoscenza del problema ed oggi nella letteratura internazionale sono disponibili numerosi studi sulle interazioni tra farmaci. Per quel che riguarda le interazioni relative agli psicofarmaci, alcune sono ben documentate e possono essere clinicamente significative, mentre altre sono state descritte in casi aneddotici non confermati da studi allargati. Al momento attuale è difficile estrapolare dall'enorme mole di pubblicazioni scientifiche sull'argomento il punto cruciale del problema, cioè l'individuazione di interazioni tra farmaci clinicamente e non solo statisticamente significative. Molti dati sulle interazioni tra farmaci sono stati ottenuti in vitro, ad es. su frazioni microsomiali epatiche umane. Tali studi, pur essendo scientificamente validi ed interessanti per comprendere possibili meccanismi, non sempre hanno riscontro clinico. Le dosi utilizzate, infatti, non sono sempre sovrapponibili a quelle impiegate nella pratica clinica. A maggior ragione, i risultati ottenuti in modelli animali non possono sempre essere estrapolati all'uomo. Infatti, oltre alle differenze nelle dosi di farmaco utilizzate, il profilo metabolico di alcuni composti può differire notevolmente in alcune specie animali rispetto all'uomo. Anche i dati ottenuti da studi in vivo, pur di più facile interpretazione, non sempre danno una visione esatta della realtà clinica per i seguenti motivi: a) la maggior parte delle interazioni è stata descritta in *case report* o *case series*, cioè in osservazioni su singoli pazienti o in gruppi ristretti di pazienti; b) gli studi clinici controllati, condotti per confermare o meno la presenza di una determinata interazione tra farmaci, pur essendo metodologicamente corretti, vengono spesso effettuati su volontari sani e per somministrazioni singole dei farmaci, condizioni completamente diverse da quelle in cui il farmaco viene realmente utilizzato nella pratica clinica; c) variazioni nel profilo cinetico di un farmaco, in seguito ad un'interazione, possono essere significative dal punto di vista statistico, ma totalmente irrilevanti dal punto di vista clinico.

Lo scopo del Simposio è anche quello di proporre uno strumento informatico multimediale al servizio della classe medica volto a consentire una attenta valutazione delle interazioni farmacologiche quale tappa fondamentale per un corretto trattamento politerapeutico.

## **ROFLUMILAST: UN NUOVO APPROCCIO FARMACOLOGICO ALLA BPCO – G. Cirino, G. C. Folco**

15 ottobre 2009, ore 11.15

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia polmonare progressiva, non completamente reversibile. Il fattore di rischio più importante nella BPCO è il fumo, anche il fumo passivo contribuisce a scatenare i sintomi respiratori della BPCO. Esistono altre cause documentate di BPCO quali polveri e agenti chimici (vapori, irritanti e fumi), e cause domestiche di inquinamento da combustibile (biomassa) utilizzato per cucinare e riscaldare in ambienti mal ventilati. Secondo l'Organizzazione Mondiale per la Sanità la BPCO è la quarta causa mondiale di morte (dopo le malattie cardiovascolari, le infezioni respiratorie acute ed è al quarto posto con l'AIDS). La fisiopatologia della BPCO è molto complessa. Infatti essa è caratterizzata da una serie di eventi, essenzialmente di tipo infiammatorio, a carico dei polmoni che includono: bronchiolite, enfisema, bronchite fibrosi ed ipertensione polmonare. La terapia per la BPCO è essenzialmente palliativa ed il trattamento di elezione si basa su farmaci per via inalatoria quali agonisti del recettore  $\beta_2$  del recettore muscarinico M3. In generale la terapia non riesce a modificare in maniera congrua la progressione della malattia e perfino i corticosteroidi non danno brillanti risultati come quelli che si ottengono nel trattamento delle patologie asmatiche.

La ricerca negli ultimi vent'anni ha accentrato la sua attenzione sulla fosfodiesterasi-4 (PDE-4) quale possibile target terapeutico nella BPCO ed il Roflumilast molto probabilmente sarà il primo inibitore selettivo della PDE4 ad apparire in commercio per il trattamento della BPCO.

Il simposio si aprirà con una comunicazione sulla classificazione delle PDE dei vari sottotipi recettoriali nonché sulla loro distribuzione a livello di vari organi e sistemi. Si continuerà poi con una trattazione sugli effetti teorici che un inibitore selettivo della PDE4 potrebbe avere a livello polmonare. In particolare saranno trattati i concetti di infiammazione eosinofilica e neutrofilica e chiarito il concetto di infiammazione steroide resistente. Inoltre, saranno trattate le diverse connotazioni eziopatogenetiche fra bronchite cronica, asma ed enfisema. Il simposio si concluderà con una presentazione dei dati preclinici relativi alla farmacocinetica ed alla farmacodinamica del Roflumilast.

## **LETTURA MAGISTRALE: LUCE SUI SECONDI MESSAGGERI CELLULARI – T. Pozzan**

15 ottobre 2009, ore 16.00

Si informano i soci che **una delle letture magistrali del Congresso di Rimini** sarà tenuta dal **Prof. Tullio Pozzan, Ordinario di Patologia Generale nel Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Padova e Direttore dell'Istituto di Neuroscienze del Consiglio Nazionale delle Ricerche**. Pozzan si è laureato in Medicina cum laude all'Università di Padova nel 1973, dove ha iniziato la sua carriera scientifica, proseguita poi come EMBO fellow al Department of Biochemistry della University of Cambridge fino al 1981. È stato visiting professor presso l'Università di Ginevra nel 1985 e presso l'Institute Curie di Parigi nel 1986. In questi anni ha iniziato la sua collaborazione scientifica con Roger Tsien, premio Nobel per la chimica nel 2008, nel campo della generazione di sonde fluorescenti per la determinazione del segnale generato da secondi messaggeri. Nel 1992 un suo lavoro cardine su Nature ha aperto la strada ad un approccio di fine analisi subcellulare delle variazioni della concentrazione di calcio, che gli ha permesso di definire compiutamente il ruolo del catione nella fisiopatologia degli organuli cellulari, dal mitocondrio al reticolo endosarcoplasmatico al Golgi alla membrana plasmatica. Negli anni successivi ha sviluppato ed utilizzato una nuova tipologia di coloranti fluorescenti intracellulari, che gli hanno permesso di studiare la fisiopatologia della trasduzione del segnale non solo del calcio ma anche di AMP ciclico e GMP ciclico. Ha pubblicato sull'argomento più di 200 lavori, molti dei quali su Nature, Science, J Cell Biology, Proceedings of the National Academy of Sciences. La sua brillante carriera scientifica è stata accompagnata dal conseguimento di prestigiosi premi internazionali e nazionali, tra cui il premio Feltrinelli, dall'elezione in prestigiose società scientifiche straniere (presidente dell'European Cell Biology Organisation, della Gordon Conference on Calcium signalling tra le altre), e dall'attività come membro dei comitati scientifici di granting Agencies tra cui Telethon, AIRC, Harvard-Armenise, Riken. Coronano la sua carriera scientifica ed accademica l'elezione a membro della Accademia dei Lincei nel 2001 e della National Academy of Sciences degli Stati Uniti nel 2006. Ha contribuito significativamente allo sviluppo della scienza in Italia promuovendo la istituzione di un centro di ricerca d'eccellenza, il Venetian Institute of Molecular Medicine, e formando generazioni di scienziati italiani di prestigio, tra cui Rosario Rizzuto, Luca Scorrano, Alessandra Viola e Giorgio Carmignoto.

Per chi fosse ulteriormente interessato a conoscere l'attività del prof. Pozzan, sono riportati alcuni lavori pubblicati nell'ultimo anno dal suo gruppo.

COLELLA M., GRISAN F., ROBERT V., TURNER J.D., THOMAS A.P. AND POZZAN T. Ca<sup>2+</sup> oscillation frequency decoding in cardiac cell hypertrophy in vitro: role for calcineurin/NFAT as Ca<sup>2+</sup> signal integrators. 2008, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 105, 2859-2864.

AGUIARI P., LEO S., ZAVAN B., VINDIGNI V., RIMESSI A., BIANCHI K., FRANZIN C., CORTIVO R., ROSSATO M., VETTOR R., ABATANGELO G., PINTON P., RIZZUTO R. and POZZAN T. High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells, 2008, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 105, 1226-31.

DRAGO I., GIACOMELLO M., PIZZO P. & POZZAN T. Calcium dynamics in the peroxisomal lumen of living cells 2008 J. Biol. Chem. 283, 14384-90.

CONTENTO R. L., MOLON B., BOULARAN C., POZZAN T., MANES S., MARULLO S. & VIOLA A. CXCR4-CCR5 ; a new couple modulating T-cell functions 2008 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 105, 10101-6.

PONTARIN G., FIJOLEK A., PIZZO P., FERRARO P., RAMAZZO C., POZZAN T., THELANDER L., REICHARD P. & BIANCHI V. Ribonucleotide reduction is a cytosolic process in mammalian cells independently of DNA damage. 2008 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105, 17801-17806.

WIEDERKEHR A., PARK K.S., DUPONT O., DEMAUREX N., POZZAN T, CLINE G.W. & WOLLHEIM C.B. Matrix alkalinisation a novel mitochondrial signal for sustained pancreatic b-cell activation. 2009 EMBO J. 28, 417-28.

MARITAN M., MONACO G., ZAMPARO I., ZACCOLO M., POZZAN T. & LODOVICH C. Odorant receptors at the growth cone are coupled to localized cAMP and Ca<sup>2+</sup> increases. 2009 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106, 3537-42.

CINTRA-FRANCISCHINELLI M, PIZZO P, RODRIGUES-SIMIONI L, PONCE-SOTO LA, ROSSETTO O, LOMONTE B, GUTIÉRREZ JM, POZZAN T, MONTECUCCO C. Calcium imaging of muscle cells treated with snake myotoxins reveals toxin synergism and presence of acceptors. Cell Mol Life Sci. 2009 Apr 17. [Epub ahead of print]

## **ROLE OF PURINOCEPTORS IN ACUTE AND CHRONIC INJURIES AT THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM – M. P. Abbracchio, F. Pedata**

15 ottobre 2009, ore 16.45

Da alcuni decenni è riconosciuto il ruolo importante giocato dalle purine nella neurotrasmissione e nella neuromodulazione, mediato dall'interazione di queste sostanze con specifici recettori. Recentemente, è stato dimostrato che le purine sono coinvolte anche nello sviluppo e nella progressione di numerose condizioni patologiche a carico del sistema nervoso centrale, che includono traumi e ischemia cerebrale così come malattie neurodegenerative. Questo simposio è volto ad evidenziare il coinvolgimento di specifici purinocettori ed anche di enzimi deputati alla degradazione/trasformazione metabolica dei composti purinici in disordini neurologici acuti e cronici, al fine di individuare nuovi bersagli terapeutici per il trattamento farmacologico di tali patologie.

## **NEW INSIGHTS ON THE PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF CANNABINOIDS – V. Cuomo, S. Tanganelli**

15 ottobre 2009, ore 16.45

**S Gaetani, P Campolongo and V Cuomo (University of Rome La Sapienza)**

Modulatory role of cannabinoids in the response to emotional challenges

**L Ferraro, MC Tomasini, S Amoroso, S Beggiato, S Tanganelli and T Antonelli (University of Ferrara - University of Ancona)**

Short and long-term consequences of gestational exposure to cannabinoids on rat glutamate transmission and cognitive functions

**T Rubino, N Realini, D Viganò, C Guidali and D. Parolaro (University of Insubria)**

Therapeutic potential of the endocannabinoid system in major depression

**M Maccarrone (University of Teramo and CERC Rome)**

Lipid rafts as a platform for endocannabinoid signaling

**L Fattore (University of Cagliari)**

Cannabis abuse: clinical and preclinical aspects

I cannabinoidi sono in grado di interagire, direttamente o indirettamente, con vari sottotipi recettoriali. In particolare, i CB1 sono i recettori accoppiati a proteine G più espressi a livello del sistema nervoso centrale dove regolano il rilascio di vari neurotrasmettitori. Tale regolazione è alla base del ruolo modulatore del sistema endocannabinoide in varie funzioni cerebrali, tra cui quelle cognitive, i processi di "reward", il controllo della reattività emozionale e del tono dell'umore. Sostanze esogene, tra cui derivati della cannabis o altri agonisti cannabinoidi diretti ed indiretti, sono in grado di alterare il tono del sistema cannabinoide endogeno, producendo effetti neurofunzionali di rilevanza sia farmacologica che tossicologica.

A tale riguardo, alterazioni del tono endocannabinoide sembrerebbero coinvolte nell'eziopatogenesi di disturbi psichiatrici, come suggerito da studi condotti su modelli animali di ansia e depressione. In tal caso, la modulazione esogena del tono endocannabinoide potrebbe rappresentare un potenziale target per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

D'altro canto, perturbazioni del sistema endocannabinoide possono essere responsabili di effetti neurotossici. In particolare, numerosi studi preclinici e clinici suggeriscono che l'esposizione a cannabinoidi in fasi ontogenetiche precoci e/o adolescenziali, può indurre alterazioni neurofunzionali a breve e lungo termine, sia a livello della sfera cognitiva che emozionale.

Inoltre, evidenze sperimentali dimostrano che la distruzione di microdomini di membrana ricchi di colesterolo ("lipid rafts") è in grado di modulare la trasduzione del segnale degli endocannabinoidi nel cervello.

Saranno, infine, discussi i più recenti aspetti preclinici e clinici relativi al potenziale di abuso dei cannabinoidi, con particolare riferimento all'identificazione di nuovi target farmacologici per il trattamento della dipendenza da cannabis.

## **SIMPOSIO SULLA FARMACOGENETICA: PHARMACOGENETICS: STATE-OF-THE-ART AND FUTURE – E. Clementi, A. Filippelli**

15 ottobre 2009, ore 16.45

In occasione del **34° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia**, che avrà luogo a Rimini dal 14 al 17 Ottobre 2009, si terrà per la prima volta nell'ambito SIF un **simposio sulla Farmacogenetica**, scienza dalle ampie potenzialità e prospettive future, organizzato dai **Proff. Emilio Clementi, Amelia Filippelli, Diego Fornasari ed Armando Genazzani**.

La possibilità di poter identificare una terapia corretta per il singolo paziente grazie all'utilizzo di un semplice test genetico è una delle maggiori aspettative per i paesi industrializzati. Negli ultimi anni sono sempre più i gruppi di ricerca che stanno affrontando tali problematiche, contribuendo ad incrementare il numero di farmaci per i quali sia documentata l'associazione tra le varianti genetiche dei fattori coinvolti nei processi farmacocinetici e farmacodinamici e la risposta alla terapia farmacologica. Il ruolo clinico della farmacogenetica è in via di sviluppo con un dibattito molto ampio. L'EMA ad oggi consiglia l'utilizzo di test genetici nella scelta solo di alcune terapie, quali il warfarin nella terapia anticoagulante e l'abacavir nella terapia anti-HIV, mentre l'FDA ne consiglia, ad esempio, un numero molto maggiore. L'importanza di approfondire le problematiche inerenti alla farmacogenetica è quindi grande e la trattazione e la discussione di questi temi, durante il simposio, sarà fondamentale per delineare comuni linee di ricerca all'interno della comunità farmacologica in modo che sia propositiva in maniera sempre più da protagonista per l'identificazione dei biomarkers di risposta che aiutino a scegliere la terapia migliore.

Giuseppe Novelli: Genetic tests and genomic biomarkers in pharmacogenetics

Giuseppe Recchia: Drug development, technological innovation and pharmacogenetics

Fabio Biondi: How small enterprises can contribute to personalised medicine

Romano Danesi: Pharmacogenetics in oncology

Dario Cattaneo: Pharmacogenetics and transplant

**16 OTTOBRE 2009**

**STEM CELLS FOR CARDIAC REPAIR: CURRENT STATUS AND FUTURE PERSPECTIVE – E. Cerbai, F. Rossi**

16 ottobre 2009, ore 8.30

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità in Europa e Nord-America. Le cellule staminali rappresentano una nuova possibilità terapeutica per le cardiopatie. Tuttavia, rimangono ancora molti nodi da sciogliere, e la fonte ideale di cellule staminali rimane incerta e probabilmente diversa a seconda delle applicazioni. Oltre alla terapia cellulare, le cellule staminali rappresentano ad oggi un formidabile modello di studio dello sviluppo delle cellule cardiache in condizioni fisiologiche e patologiche. Traslare la crescente informazione e competenza dal laboratorio al letto del paziente è la sfida del futuro. La combinazione di biotecnologie, ingegneria tissutale, uso di ormoni e fattori di crescita offre già allo stato attuale delle conoscenze una strada promettente verso la rigenerazione/riparazione cardiaca. Questa sessione si ripromette di offrire una prospettiva ampia anche se necessariamente concisa dello stato dell'arte, dei progressi fatti e delle sfide che ci attendono.

U. Galderisi, (Dip. di Medicina Sperimentale, Facoltà di Medicina II Università di Napoli) **"Cellule Staminali e Medicina Rigenerativa: limiti e potenzialità"**

M. Jaconi ( Dept of Pathology and Immunology, Faculty of Medicine Geneva University) **"Rigenerazione cardiaca e strategie di ingegnerizzazione tissutale"**

L. Sartiani (Centro Interuniversitario di Medicina Molecolare CIMMBA, Università di Firenze) **"Le cellule staminali embrionali come modello per lo studio della differenziazione cardiomiocitaria"**

A. De Angelis (Dip. di Medicina Sperimentale, Facoltà di Medicina II Università di Napoli) **"Cellule Progenitrici Cardiache e Cardiomiopatia da Doxorubicina"**

A. Parini (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U858, Institut de Médecine Moléculaire de Rangueil, CHU Rangueil, Toulouse) **"Cellule staminali mesenchimali nella terapia cellulare cardiaca"**.

## **PURINE ACTIVITY IN PERIPHERAL CELLS – P. A. Borea, F. Caciagli**

16 ottobre 2009, ore 8.30

L'ampia distribuzione di recettori purinergici e di enzimi che metabolizzano le purine in organi periferici (cuore, rene, polmone, intestino, sistema immunitario ecc.) indica un complesso ruolo per questi mediatori nella regolazione non solo della trasmissione nervosa ma anche di altre funzioni. Gli studi sono favoriti dal notevole sviluppo cui è andata incontro la chimica farmaceutica dei suddetti recettori, che ha permesso di valutare effetti selettivi indotti da composti purinici per interazione con specifici sottotipi recettoriali in diversi tessuti ed apparati. Tenendo conto di questi aspetti, i dati che saranno presentati in questo simposio sono volti a dimostrare sia la selettività di nuovi ligandi per alcuni sottotipi recettoriali per le purine che il coinvolgimento del sistema purinergico in attività e funzioni di alcune cellule periferiche.

## **THE NEW ANTIMICROBIAL FULFILL THE NEEDS OF CLINICAL PRACTICE? – T. Mazzei, F. Scaglione**

16 ottobre 2009, ore 8.30

Dopo la scoperta degli antibiotici sembrava che tutte le infezioni dovessero essere debellate. Anche se i successi sono stati indubbi, esistono aree, come le infezioni ospedaliere, che ad oltre 50 anni di distanza rappresentano ancora uno dei più gravi problemi di salute pubblica, con un elevato impatto sui costi sanitari.

Uno studio di prevalenza condotto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) in 55 ospedali di 14 diversi Paesi, anche Europei, ha mostrato che l'8,7% dei pazienti ricoverati presentava un'infezione ospedaliera. Secondo dati più aggiornati del Ministero della Salute Italiana, nel nostro Paese, il numero di infezioni ospedaliere presenta un'incidenza media tra il 4,5 e il 7% dei ricoveri. Ciò si traduce in circa 450.000 - 700.000 casi per anno.

La mortalità rimane molto elevata e nei pazienti più gravi può arrivare fino al 50%.

Tra i fattori che influenzano lo sviluppo di infezioni ospedaliere bisogna annoverare: il patogeno e le sue caratteristiche di virulenza; le condizioni cliniche del paziente ricoverato e il suo grado di immunocompetenza; i fattori ambientali che possono favorire la trasmissione dell'infezione tra un paziente e un altro. Ma tra tutte le cause che hanno portato al persistere e all'aggravarsi delle infezioni nosocomiali, senza dubbio la selezione dei ceppi batterici antibiotico-resistenti è tra quelle più rilevanti. Infatti, l'uso prolungato e non sempre mirato degli antibiotici ha portato alla formazione di mutanti spesso dotati di multiresistenza nei confronti dei farmaci antibatterici: un esempio è rappresentato dallo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) che nel tempo ha sviluppato una resistenza verso diversi antibiotici in uso. Così, mentre le percentuali di resistenza crescono, cresce anche il rischio di una terapia inefficace, che porta ad una maggiore probabilità di esiti negativi nei pazienti.

La ricerca farmacologica ha messo all'uso clinico nuovi antibiotici e nuovi antifungini dotati di notevole efficacia e capaci di superare le resistenze.

Il loro uso in clinica ha dato i risultati sperati?. La risposta al 34° Congresso Nazionale SIF a Rimini.

- Epidemiology of resistance: comparison between old and new drugs (S. Stefani, Catania)
- New antibiotics: value and limits (F. Scaglione, Milano)
- The new antifungal: values and limits (A. Novelli, Firenze)

## **BRAIN DEVELOPMENT: INFLUENCE OF STRESS AND NEUROACTIVE STEROIDS**

**– A. Concas, M. Serra**

16 ottobre 2009, ore 8.30

Numerose ricerche stanno dimostrando che lo sviluppo del cervello è regolato da fattori ambientali, genetici ed epigenetici. In particolare, l'esposizione perinatale ad interferenti endocrini, l'intensità delle cure materne ricevute immediatamente dopo la nascita o l'esposizione precoce a stimoli stressanti possono condizionare permanentemente lo sviluppo dei circuiti neuronali del cervello, modificando la funzione di numerosi sistemi di neurotrasmissione implicati nella regolazione della sfera emozionale. Nel presente simposio verranno descritti gli effetti del trattamento perinatale con estrogeno, della qualità delle cure materne e dell'esposizione allo stress durante l'adolescenza nell'espressione e nella funzione dei recettori al GABA e all'NPY e sui comportamenti ad essi associati.

Paola Palanza

**Effect of developmental exposure to low-dose estrogenic endocrine disruptors on exploration and emotional responses in mice.**

Dipartimento di Biologia Evolutiva e Funzionale, Università degli Studi di Parma, Viale Usberti 11A, 43100 Parma, Italy.

Alessandra Concas

**Changes in neuroactive steroid level, GABA<sub>A</sub> receptor plasticity and sensitivity to anxiolytic drugs induced by neonatal exposure to estrogen**

Dipartimento di Biologia Sperimentale Università degli Studi di Cagliari

Carolina Eva

**Effect of maternal care on emotional and feeding behaviour in NPY-Y1r conditional knockout mice**

Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino

Mariangela Serra

**Changes in neuronal plasticity and ethanol sensitivity by juvenile social isolation stress**

Dipartimento di Biologia Sperimentale Università degli Studi di Cagliari

## **LA MODULAZIONE FARMACOLOGICA DELLA NEUROGENESI ENDOGENA: IMPLICAZIONI FUTURE IN AMBITO NEUROPSICHIATRICO – M. Grilli**

16 ottobre 2009, ore 10.45

Il termine neurogenesi è stato a lungo utilizzato per indicare il processo mediante il quale vengono generati nuovi neuroni nella vita prenatale e nella prima parte della vita postnatale. Recentemente è stato dimostrato che anche nel cervello adulto di mammiferi, incluso l'uomo, si verifica neurogenesi a partire da cellule staminali neurali. Due sono le regioni cerebrali in cui la neurogenesi continua in età adulta: la zona sottogranulare nel giro dentato ippocampale (SGZ, SubGranular Zone) e la zona sottoventricolare nella parete del ventricolo laterale (SVZ, SubVentricular Zone). Nella SGZ le cellule progenitrici proliferano e migrano nello strato granulare dove differenziano in nuovi neuroni granulari ippocampali; nella SVZ esse proliferano e migrano fino al bulbo olfattorio dove differenziano in interneuroni glomerulari e periglomerulari.

Secondo l'ipotesi più accreditata la neurogenesi nell'adulto rappresenterebbe una forma di plasticità che è in grado di contribuire alla capacità del cervello di processare, adattarsi e rispondere adeguatamente a nuove informazioni per tutta la durata della nostra esistenza. La presenza di aree neurogeniche in età adulta suggerisce inoltre la potenzialità del cervello di mettere in atto risposte adattative ad eventuali danni. Numerose sono infatti le osservazioni di alterata neurogenesi in patologie di ambito neurologico e psichiatrico quali il morbo di Parkinson, la malattia di Alzheimer, l'ictus, l'epilessia, la depressione.

L'esistenza di cellule staminali pluripotenti capaci di differenziarsi in neuroni in opportune condizioni *in vitro* e di partecipare *in vivo* ad eventuali processi di riparazione ha dato origine ad una serie di indagini sperimentali mirate ad utilizzare tali cellule come mezzo terapeutico. Ma il trapianto di cellule staminali è solo uno dei risvolti possibili in questo campo di indagine. È stato infatti suggerito che alcune classi di farmaci attualmente in uso clinico abbiano profondi effetti modulatori sul processo di neurogenesi in età adulta.

Un ambito di ricerca in cui la modulazione della neurogenesi adulta è stata ampiamente studiata è quello della depressione maggiore, patologia caratterizzata da una netta riduzione della neurogenesi a livello ippocampale, riduzione che sembra essere revertita da numerosi farmaci antidepressivi. D'altra parte alcuni farmaci stabilizzatori dell'umore si sono dimostrati efficaci nel modulare in senso positivo la neurogenesi adulta. Al contrario farmaci d'abuso come gli oppioidi e l'alcool si accompagnano ad una riduzione della neurogenesi. Un aspetto importante ancora da chiarire è se gli effetti sulla neurogenesi che si osservano dopo il trattamento con queste classi di farmaci contribuiscano in modo significativo alla loro azione terapeutica (o agli effetti indesiderati, nel caso di modulatori negativi). In ogni caso queste nuove conoscenze permettono di ipotizzare l'impiego di farmaci per la regolazione del pool "endogeno" di cellule staminali ai fini terapeutici. Tra gli sviluppi più interessanti che si possono presagire vi è la possibilità che la neurogenesi adulta rappresenti un potenziale bersaglio sia per interventi terapeutici di nuova concezione in neuropsichiatria sia per la scoperta di nuove proprietà di farmaci già in uso clinico.

## **ECHINOCANDINS: PHARMACOLOGY OF A NEW CLASS OF SYSTEMIC ANTIFUNGAL DRUGS – F. Scaglione**

16 ottobre 2009, ore 10.45

The echinocandins are the newest addition to the arsenal against fungal infections. Three echinocandins have been approved in Italy: caspofungin, micafungin, and anidulafungin. These agents have a broad spectrum of activity and are similar to each other with respect to in vitro activity against *Candida* sp, with micafungin and anidulafungin having similar minimum inhibitory concentrations (MICs) that are generally lower than the MIC of caspofungin. Empiric therapy with echinocandins for candidemia or invasive candidiasis in patients with neutropenia and those without neutropenia appears particularly useful when one factors in mortality rate, the increasing frequency of non-*albicans* *Candida* infections, and the broad spectrum, safety, and fungicidal effect of the echinocandins.

Voriconazole and amphotericin B have demonstrated synergy with the echinocandins. The clinical response to combination therapy has been variable; however, the mortality rate appears to be lower with combination therapy than monotherapy. Micafungin and anidulafungin generally have a lower frequency of adverse reactions compared with caspofungin. Micafungin is, at present, the only echinocandin approved in paediatric patients including neonates.

## **PHARMACOLOGICAL THERAPY OF ATRIAL FIBRILLATION: OLD DISAPPOINTMENTS, NEW HOPES – A. Mugelli, F. Rossi**

16 ottobre 2009, ore 11.15

Il simposio affronta un settore di grande interesse e in cui l'esigenza di trovare trattamenti efficaci è fortemente sentita. La fibrillazione atriale è infatti la più comune fra le aritmie cardiache, con una prevalenza dello 0.5% nella popolazione adulta. Il rischio di esserne affetti aumenta con l'età: la percentuale dei pazienti con fibrillazione atriale sale al 5% oltre i 65 anni e raggiunge il 9% negli ultra ottantenni. La fibrillazione atriale peggiora la qualità della vita ed è associata con un aumento di morbilità e mortalità.

Elisabetta Cerbai, Ordinario di Farmacologia all'Università di Firenze e prossimo presidente dello Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology della Società Europea di Cardiologia parlerà delle più recenti scoperte sui meccanismi cellulari e molecolari, in particolare le alterazioni a livello di canali ionici, alla base della fibrillazione atriale e della loro rilevanza nell'identificare bersagli per prevenire o trattare l'aritmia. La variabile risposta ai farmaci antiaritmici riflette probabilmente l'esistenza di molteplici meccanismi molecolari responsabili della comparsa della fibrillazione atriale.

Il Prof. Alessandro Capucci, Ordinario di Cardiologia presso l'Università Politecnica delle Marche, esperto internazionalmente noto nel campo della fibrillazione atriale, affronterà il tema del trattamento farmacologico e non farmacologico della fibrillazione atriale. Introdurrà i risultati degli studi clinici ottenuti recentemente con il dronedarone. Il dronedarone è un derivato benzofuranico dell'amiodarone caratterizzato da una minor lipofilia e dall'assenza di iodio nella molecola, ma che conserva un profilo elettrofisiologico di bloccante di molteplici canali ionici. La capacità del dronedarone di interagire con i canali del potassio, sodio e calcio sono verosimilmente alla base dell'efficacia del dronedarone nella fibrillazione atriale.

Il Prof. Pasquale Perrone Filardi, Associato di Cardiologia presso l'Università Federico II di Napoli, membro del Consiglio direttivo della Società Italiana di Cardiologia, presenterà gli studi clinici effettuati con dronedarone. In particolare verranno analizzati i dati emersi dallo studio ATHENA, recentemente pubblicato sul New England Journal of Medicine, e che dimostrano che dronedarone è il primo farmaco per il trattamento della fibrillazione atriale ad avere effetti positivi su esiti clinici importanti, come la riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità in pazienti con fibrillazione atriale e altri fattori di rischio cardiovascolare. Nell'intervento verrà discusso l'impatto di questi risultati sulla pratica clinica cardiologica.

Il simposio verrà moderato dal Prof. Franco Rossi, Ordinario di Farmacologia e Magnifico Rettore della Seconda Università di Napoli insieme al sottoscritto.

## **NEUROBIOLOGIA E FARMACOLOGIA DELLE PSICOSI – E. Aguglia, G. Biggio, C. Mencacci, L. Pani**

16 ottobre 2009, ore 11.15

La schizofrenia è una patologia mentale che colpisce circa l'1% della popolazione. I numerosi sintomi associati a questo grave disturbo si manifestano in genere al termine dell'adolescenza e agli inizi dell'età adulta. Coloro che ne soffrono risultano privi di qualsiasi interazione familiare e sociale e mostrano una totale incapacità a realizzarsi. Questa condizione è sempre preceduta da un lungo periodo di progressivo deterioramento funzionale.

Per molti anni si è creduto che il principale deficit neurochimico associato a questa patologia fosse a carico di un singolo neurotrasmettitore, la dopamina. Le evidenze che i farmaci stimolanti come l'amfetamina e la cocaina, a dosi capaci di attivare i principali neuroni dopaminergici, soprattutto a livello limbico e corticale, inducevano, a dosi opportune, sintomi molto simili a quelli presenti nel paziente schizofrenico mentre i classici neurolettici, farmaci capaci di bloccare i recettori

dopaminergici di tipo D2, bloccavano gli effetti dell'amfetamina e della cocaina e miglioravano, almeno in parte, i sintomi positivi dello schizofrenico, hanno per molti anni suggerito che questa patologia fosse principalmente associata ad una iperattività del sistema dopaminergico esocorticale.

Nonostante le evidenze citate in precedenza, una attenta analisi dei più recenti dati ottenuti dalla ricerca sia di base che clinica ha permesso di evidenziare che la teoria dopaminergica ha molti punti deboli, non spiega né la complessa sintomatologia né tantomeno le basi neurochimiche e molecolari associate a questa patologia. Infatti, la ridotta funzione dopaminergica conseguente all'azione dei neurolettici riduce solo in parte, ma non elimina, i sintomi positivi. Nel cervello degli schizofrenici, durante una crisi psicotica acuta, la stessa dopamina sembra avere un ruolo funzionale opposto a livello della corteccia frontale (riduzione) rispetto all'area limbica (aumento). Queste ed altre evidenze hanno suggerito che il neurotrasmettitore dopamina rappresenta solo una delle molteplici e potenziali molecole capaci di indurre dei segnali chimici che hanno un ruolo importante nel modulare la sintomatologia del paziente schizofrenico.

Lo sviluppo di farmaci di nuova generazione, quali gli antipsicotici atipici, e la messa a punto delle straordinarie tecniche di brain imaging hanno negli ultimi quindici anni permesso di capire meglio la fisiopatologia della schizofrenia e dimostrare che altri neurotrasmettitori e meccanismi neurochimici e molecolari differenti da quelli dopaminergici hanno un ruolo cruciale nel modulare l'eziologia e la sintomatologia di questa patologia. La capacità dei nuovi antipsicotici di bloccare anche altri recettori oltre quelli D2 è predittiva di atipicità e spiega la migliore efficacia sui sintomi negativi e cognitivi e una minore incidenza di effetti collaterali. Questo approccio va rapidamente abbattendo le barriere che classicamente separavano le forme morbose in grado di produrre, in vario modo, una crisi psicotica e, allo stesso tempo, la comprensione rigida dell'azione degli psicofarmaci tradizionali o di nuova sintesi si complica. Il fatto che psicofarmaci con un meccanismo d'azione primario diverso tra loro, attivino delle vie finali comuni a livello cellulare e molecolare che numerose evidenze ipotizzano alterate in condizioni cliniche molto differenti come la schizofrenia ed il disturbo bipolare, potrebbe suggerire l'aspecificità della traduzione/trascrizione del segnale come da taluni ritenuto oppure, meno superficialmente, potrebbe implicare che il livello di comprensione di simili patologie va spostato verso il piano intracellulare e in alcuni casi nucleare per cercare dei nuovi bersagli terapeutici.

Nel simposio "Neurobiologia e Farmacologia delle Psicosi" verranno spiegati e discussi i meccanismi neurochimici che mediano l'efficacia clinica del ziprasidone, un nuovo antipsicotico atipico con caratteristiche neurobiologiche e cliniche innovative.

## **DIABETE DI TIPO 2: LA PANDEMIA DEL XXI SECOLO – A. P. Caputi, C. Cricelli**

16 ottobre 2009, ore 11.15

La prevalenza del diabete nei soggetti di età compresa tra 20 e 79 anni è stata stimata intorno al 6% (246 milioni di persone) nel 2007 e si prevede che tale stima salga al 7,3% (380 milioni) nel 2025 (1). Esiste inoltre un'elevata incidenza globale di pre-diabete, destinata ad aumentare ulteriormente, mentre per l'intolleranza al glucosio, la prevalenza è stata del 7,5% (308 milioni) nel 2007 e si prevede che possa arrivare all'8% (418 milioni) nel 2025 (1).

Dal momento in cui il diabete di tipo II (T2DM; Type II diabetes mellitus) viene diagnosticato, l'aspettativa di vita è ridotta del 30% e le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte. Nei pazienti con malattia conclamata rispetto ai non diabetici, il rischio di malattie cardiovascolari è aumentato di 2-3 volte negli uomini e di 3-5 volte nelle donne (2). Dati questi che mostrano un rischio sostanzialmente elevato di malattie cardiovascolari anche prima della diagnosi clinica di diabete di tipo 2 (3). Il diabete è anche la principale causa di disturbi della vista e cecità nell'adulto, ed una delle principali cause di insufficienza renale e neuropatia, oltre che responsabile di diverse difficoltà psicologiche e sociali (4). Esistono inoltre molti fattori trascurati che possono complicarne la gestione nel paziente anziano: disturbi cognitivi, disabilità fisiche, fragilità, incontinenza urinaria, dolore, ecc. (5).

La prevalenza del T2DM ed i costi delle sue complicanze a lungo termine rendono sempre più necessario un trattamento mirato a ridurre l'ipoglicemia, controllare l'ipertensione e la dislipidemia, cercare di limitare le complicanze (6).

Il suo trattamento si deve quindi articolare su più livelli e prima di quello farmacologico deve essere affrontato quello della correzione della dieta e dello stile di vita.

Il forte impatto sulla salute pubblica ha favorito una ricerca fiorente per la comprensione dei meccanismi fisiopatologici che sottendono questa malattia e, negli ultimi anni, la scoperta di diversi target biochimici ha permesso il disegno e l'immissione in commercio di nuovi farmaci antidiabetici, che vanno ad ampliare la farmacopea cui il medico può attingere.

Questi nuovi farmaci si pongono l'obiettivo di raggiungere i livelli target di HbA1C, preservare per quanto possibile la funzionalità delle cellule  $\beta$  e mantenere un controllo glicemico ottimale nel tempo (6).

Tuttavia, i farmaci più nuovi sono ancora poco caratterizzati sotto il profilo della sicurezza ed è necessario che i professionisti della salute, in particolare i medici di medicina generale, amplino le conoscenze in merito.

Alla luce di ciò nel simposio, moderato dal prof. *Caputi* (Presidente SIF) e dal dott. *Claudio Cricelli* (Presidente della Società Italiana di Medicina Generale, SIMG), si susseguiranno i seguenti relatori con le relative presentazioni:

*A. Nicolucci* (Laboratorio di epidemiologia Clinica del Diabete e dei Tumori (LECDI): Epidemiologia del diabete in Italia, presentazione dati regionali dal progetto MNS;

*A. Consoli* (Chieti): Linee guida di trattamento, standard di cura e unmet medical needs;

*D. Cucinotta., G.T. Russo* (Messina): Vecchi e nuovi farmaci - nuove opzioni terapeutiche;

*G. Mazzaglia* (SIMG): Indicatori e standard di cura in diabetologia: confronti tra dati nazionali ed internazionali;

*L. Mantovani* (Napoli): I costi del diabete in Italia: l'analisi dell'Economista .

*Il Simposio è sponsorizzato dalla BMS/AstraZeneca*

### **Bibliografia**

1. International Diabetes Federation (2006) Diabetes atlas, 3rd edn. International Diabetes Federation, Brussels.
2. Rydén L et al. Eur Heart J 2007; 28: 88-136
3. Hu FB et al. Diabetes Care 2002; 25:1129-34
4. Giugliano D et al. Acta Diabetol 2009; 46:173-81
5. Abbatecola AM et al. Drug Aging 2008; 25: 913-25
6. Kulasa KM, Henry RR. Expert Opin Pharmacother 2009; 10.1517/14656560903196758

## **HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT E GOVERNANCE – A. P. Caputi, P. Preziosi**

16 ottobre 2009, ore 11.15

L'introduzione nei servizi sanitari dell'Health Technology Assessment (HTA) a supporto delle decisioni manageriali offre nuove sfide ed opportunità non solo come strumento di gestione/justificazione delle scelte ma anche come vero e proprio supporto alla clinical governance.

Le decisioni che riguardano la selezione, l'adozione e la diffusione delle tecnologie richiedono la produzione e la conoscenza sistematica di evidenze scientifiche riguardanti non solo l'impatto clinico e di sicurezza, ma anche l'impatto economico, finanziario, organizzativo ed etico e coinvolgono perciò rappresentanti di interessi diversi e portatori di competenze disomogenee.

Tale complessità richiede inoltre molta attenzione nella scelta delle modalità di informazione e formazione per il trasferimento delle valutazioni stesse all'interno del contesto sanitario.

Nell'introduzione di nuove tecnologie o nell'eliminazione delle tecnologie obsolete non deve essere sottovalutata la fase di preparazione e pianificazione. Questa attività necessita di un buon approfondimento dei dati di contesto attraverso l'acquisizione di informazioni complete e validate,

Le attività di governance hanno bisogno di una valutazione precoce delle tecnologie che sono in fase di sviluppo (horizon scanning) e al tempo stesso necessità di un buon monitoraggio degli effetti sulla popolazione dei farmaci già in uso. Queste due attività rappresentano i due estremi dell'intero processo, all'interno del quale la metodologia HTA con il suo approccio multidisciplinare rappresenta un'ottima modalità con la quale far confluire informazioni e dati, conoscenze, competenze, punti di vista e interessi diversi utili per il processo decisionale.

Il simposio affronterà il tema della valutazione delle tecnologie all'interno del contesto di governance della regione; con particolare riferimento alla questione della costruzione di nuove competenze e alla messa a punto di gruppi di professionisti qualificati in numero sufficiente (*capacity building*). In questo contesto risulta fondamentale l'interazione e integrazione tra mondo accademico ed istituzionale nella gestione della valutazione. Questa integrazione rafforza inoltre il "pubblico" nelle sue interazioni con i produttori, come auspicato nella Carta di Trento sull'HTA, e facilita un approccio costruttivo e condiviso al difficile tema del *priority setting*.

Sarà affrontato il problema della scelta e validazione delle evidenze primarie da utilizzare nell'HTA: in particolare le dimensioni e i costi della patologia e il bisogno di salute, l'adattamento al contesto regionale di valutazione, ed inoltre la valutazione complessiva dei rischi che derivano dall'inappropriatezza d'uso delle tecnologie o dalla scarsa consapevolezza e conoscenza di dati rilevanti ad essa associati. La carenza di evidenze e l'assenza di un approccio integrato tra i diversi soggetti potrebbero comportare un'inefficace previsione e monitoraggio dell'utilizzo delle nuove tecnologie e degli effetti sia sulla popolazione che sull'organizzazione. Infine viene affrontato il problema del trasferimento delle conoscenze e degli esiti della valutazione agli utilizzatori delle nuove tecnologie all'interno di uno scenario ben definito sotto il profilo epidemiologico e clinico migliorando la condivisione di conoscenze e trasparenza tra i diversi portatori di interesse e costruendo le basi per una governance continuativa e basata sulle evidenze e su una chiara identificazione delle responsabilità.

## **FOCUS ON TARGETED ANTITUMOR DRUGS: ACTIVITY, RESISTANCE, CARDIOVASCULAR SAFETY – S. Menard, G. Minotti**

16 ottobre 2009, ore 15.30

Al prossimo congresso della SIF, che si terrà a Rimini, nei giorni 14-17 Ottobre 2009, ci sarà un simposio dal titolo **"Focus sui Farmaci Antitumorali al Bersaglio: Attività, resistenza, sicurezza cardiaca"**, organizzato dal Prof. Giorgio Minotti.

I farmaci biologici hanno aperto nuove frontiere nel trattamento di molte neoplasie umane. Sono chiamati anche farmaci "al bersaglio" perché da essi ci si attendeva il comportamento di "proiettili magici" che colpiscono le cellule tumorali senza far nulla a quelle dei tessuti sani. E' andata davvero così? Per moltissimi versi la risposta è affermativa: tanto per citare un esempio, il Trastuzumab ha introdotto miglioramenti epocali nella prospettiva e qualità di vita delle pazienti con tumore della mammella HER-2+.

La lista di farmaci antitumorali biologici si arricchisce costantemente di nuove acquisizioni, siano essi anticorpi o molecole a basso peso molecolare. Non altrettanto chiaro è se agli innegabili progressi sul versante tumore si affianchi sempre un profilo di sicurezza degno di un proiettile magico. Una volta usciti dai grandi trials regolatori ed entrati nel mare magnum della popolazione generale, con i suoi fattori di rischio e stili di vita spesso inidonei, anche i farmaci biologici possono introdurre segnali di safety, molto spesso di natura cardiovascolare (ben nota complicazione dei vecchi chemioterapici). Nella pratica clinica diventa inoltre importante capire se e con quali meccanismi le cellule tumorali possono dimostrarsi sensibili o resistenti ai farmaci biologici. In altri termini, quelli che sembravano essere i limiti tipici dei citostatici/citotossici di vecchia generazione sembrano riaffacciarsi con i farmaci biologici, sia pure con sfumature diverse.

Il Simposio "Focus sui farmaci antitumorali al bersaglio: Attività, resistenza, sicurezza cardiaca", in programma al 34° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia (Rimini, 14-17 ottobre 2009), intende fare il punto su queste problematiche affrontando alcune domande di fondo: quale è lo spettro di attività dei farmaci biologici, come riconoscere la resistenza e superarla? Come si confronta la cardiotossicità dei farmaci biologici con quella dei chemioterapici tradizionali, e cosa si può fare per migliorare ulteriormente quella che già ora sembra esserne una buona gestibilità clinica? E infine, quale è l'effettivo rapporto benefici:rischi dei farmaci biologici nei pazienti selezionati dei trials clinici o nella popolazione generale?. Su questi argomenti l'Oncologo Molecolare (Sylvie Menard, Milano) si confronterà con il Farmacologo (Giorgio Minotti, Roma) e gli Oncologi Clinici ed esperti di trials (Luca Gianni, Milano, e Franco Perrone, Napoli). Il Simposio intende trasmettere a Farmacologi e Specialisti di più discipline un messaggio pragmatico che non ignora i possibili limiti dei farmaci antitumorali biologici ma ne definisce le peculiarità dei meccanismi molecolari, i correlati clinici, i margini di ulteriore ottimizzazione della attività e sicurezza cardiaca.

## ACTUAL AND FUTURE PERSPECTIVES IN PAIN THERAPY – P. L. Canonico

16 ottobre 2009, ore 15.30

In occasione del 34° Congresso SIF sarà data rilevanza a un argomento di grande attualità e cioè al trattamento del dolore grazie anche ad un simposio dedicato agli analgesici centrali che si terrà venerdì 16 ottobre dalle 15.30 alle 16.30, organizzato in collaborazione e con il supporto di Grunenthal, azienda farmaceutica costantemente impegnata nella ricerca di nuove molecole analgesiche e di formulazioni innovative per un sempre più corretto ed adeguato trattamento del dolore. Il simposio moderato da Pier Luigi Canonico si articolerà su tre relazioni che, partendo dall'attuale situazione italiana in tema di utilizzo degli analgesici, darà un aggiornamento sia sulle più recenti acquisizioni sulla farmacologia degli oppiacei tradizionali che sul meccanismo d'azione di un nuovo analgesico centrale, tapentadolo.

Pierluigi Navarra illustrerà come nel nostro Paese è purtroppo diffuso in tale settore un *undertreatment* che interessa fasce di popolazione particolarmente colpite da dolore cronico grave, quali malati oncologici ed anziani. Come dimostrato da dati relativi al 2008, il consumo di oppioidi resta fra i più modesti d'Europa e ciò non si limita alla sola morfina, ma interessa tutta la classe degli analgesici oppioidi, indipendentemente dalla via di somministrazione orale o transdermica. Un'analisi comparativa con i principali Paesi europei mette in evidenza come tale *undertreatment* sia elevato e calcolabile intorno al 20-25% anche nei pazienti con dolore da cancro, così come solo un'esigua minoranza di anziani con dolore cronico riceve un oppioide (4% dei malati con dolore molto forte, 36% dei malati con dolore insopportabile).

La ricerca farmacologica può fornire importanti aggiornamenti sul meccanismo d'azione degli oppioidi che veicolati ai clinici possono permettere una scelta mirata della singola molecola. Paola Sacerdote riferirà come il tipo di legame e d'interazione degli oppioidi con i recettori MOR, DOR e KOR, nonché la trasduzione operata dai diversi sottotipi di il loro loro recettori renda ragione delle specifiche caratteristiche farmacologiche di ciascuna molecola. Altro aspetto ampiamente discusso in letteratura è quello della desensibilizzazione dei recettori per gli oppioidi e della loro internalizzazione e di quale sia la connessione con la tolleranza; anche a questo riguardo, le molecole oppioidi sia naturali che di sintesi hanno comportamenti diversi. Inoltre, sebbene l'influenza degli oppioidi sul sistema immunitario sia ben nota, recenti studi dimostrano come alcuni di essi, quali tramadolo e buprenorfina, non sembrano avere un impatto negativo sulle difese immunitarie.

Infine dagli studi di farmacogenetica si sta delineando l'esistenza di polimorfismi dei geni che codificano per il recettore MOR e, quindi, in grado di corrispondenza fra genotipi e risposta clinica, e di altri polimorfismi connessi alla farmacocinetica con conseguente impatto, sull'efficacia, la tolleranza e la comparsa di effetti collaterali indesiderati.

Quanto finora detto pone l'accento sugli oppioidi come unica classe di analgesici potenti che pur con caratteristiche distintive, condividono uno stesso meccanismo d'azione e conseguentemente un analogo spettro d'attività e di tollerabilità.

Dalla ricerca farmacologica Grunenthal è stata sintetizzata una nuova molecola ad azione analgesica con caratteristiche del tutto peculiari: il tapentadolo, (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenolo idrocloruro. Ulrich Janhel presenterà i dati farmacologici relativi a questo nuovo agonista del recettore MOR e inibitore del *reuptake* della noradrenalina. In diversi modelli animali di dolore acuto e cronico, il tapentadolo ha dimostrato un evidente effetto analgesico. Malgrado un'affinità di legame al recettore MOR circa 50 volte inferiore rispetto a quella di morfina, la potenza analgesica di tapentadolo è risultata solo 2-3 volte minore a quella di morfina, facendo ipotizzare che il doppio meccanismo d'azione possa risultare in un "*opiate-sparing effect*", effetto verosimilmente da ricondurre all'incremento delle concentrazioni simpatiche di noradrenalina. Come conseguenza di ciò, lo sviluppo di tolleranza all'effetto analgesico del tapentadolo rispetto a morfina risulti di circa 2 volte., e gli effetti collaterali indesiderati siano attenuati. In conclusione, la duplice modalità d'azione di tapentadolo con interazione sia sul sistema oppioide che noradrenergico potrebbe giustificare sia il profilo d'azione che la relativa resistenza allo sviluppo di tolleranza e configurare una nuova classe di analgesici centrali potenti.

## **PLACEBO AND CLINICAL TRIAL: UPDATE AND FUTURE ISSUES – C. Tomino, A. Mugelli**

16 ottobre 2009, ore 15.30

In occasione del **34° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia**, che avrà luogo a **Rimini** dal **14 al 17 Ottobre 2009**, si terrà il **16 Ottobre 2009 (h. 15.30-17.30)** il **Simposio Placebo e Sperimentazione Clinica: Update e Prospettive**.

Dando seguito ad un incontro organizzato a Ferrara dalla SIF in data 17 Gennaio 2009 e successivamente riassunto sul numero 17 dei Quaderni della SIF, la Sezione di Farmacologia Clinica si propone, attraverso questo simposio, di approfondire il dibattito sull'eticità e sull'uso del placebo nelle sperimentazioni cliniche.

L'utilizzo del placebo nelle sperimentazioni cliniche è argomento molto controverso: se da un lato esso è spesso indispensabile per saggiare la reale efficacia di una terapia farmacologica, dall'altro non deve comportare l'esposizione dei pazienti ad un rischio ingiustificato. Merita una riflessione la posizione assunta recentemente dalla Food and Drug Administration, che formalmente non fa più riferimento esplicito alla Dichiarazione di Helsinki, bensì utilizza come standard la sola Good Clinical Practice della International Conference on Harmonization. Tuttavia, queste norme, per quanto di indiscusso valore internazionale, non affrontano compiutamente alcuni dei principi fondamentali della Dichiarazione di Helsinki, tra i quali il corretto uso del placebo. Sul fronte europeo, l'EMA non esclude l'utilizzo del placebo a priori, purché vengano soddisfatte alcune condizioni, fermo restando che è responsabilità del Comitato Etico vigilare sul corretto uso del placebo negli studi clinici.

Il simposio è rivolto non solo ai componenti di Comitati Etici, ma anche a tutti coloro che hanno interesse nel mondo dello sviluppo dei medicinali. Nella prima parte, verranno approfonditi alcuni aspetti neurofisiologici dell'effetto placebo e si accennerà brevemente alle diverse problematiche sull'uso del placebo in aree come quella neurologica, cardiovascolare ed oncologica. Nella seconda parte, si aprirà un dibattito tra componenti di comitati etici sulle valutazioni da compiere caso per caso sugli studi clinici controllati con placebo. Tale valutazione va ben oltre la semplice verifica dell'esistenza o meno di un trattamento di efficacia comprovata per stabilire l'eticità dell'uso del placebo: ad esempio, vanno considerate l'adeguatezza dell'informazione al paziente e le precauzioni per minimizzare il rischio.

## **LA CIPN - NEUROPATIA PERIFERICA INDOTTA DA CHEMIOTERAPICI: UN PROBLEMA CLINICO E FARMACOLOGICO – D. Conte Camerino, A. Ceci**

16 ottobre 2009, ore 15.30

### **La CIPN - Neuropatia periferica indotta da chemioterapici: un problema clinico e farmacologico**

La neuropatia indotta da chemioterapia (CIPN) è un problema clinicamente importante, possibile causa di fallimento della terapia oncologica oltre che di grave compromissione della funzionalità e della qualità di vita delle persone colpite ma non ancora adeguatamente riconosciuto e, in genere, sottostimato nella sua gravità.

Rilevato per la prima volta come effetto indesiderato dei derivati della Vinca, la neuropatia si associa a numerosi altri trattamenti oncologici tra cui quelli con derivati del platino, antitubulinici, talidomide e, più recentemente, farmaci di ultima generazione quali il bortezomib o la lenalinomide peraltro molto efficaci nel trattamento del mieloma multiplo. Ciò significa che sono numerose le forme tumorali in cui si determina una CIPN con conseguenze cliniche, sociali ed economiche tutte ancora da definire.

Un momento cruciale nella gestione della neuropatia da chemioterapici è una sua precoce e corretta identificazione e diagnosi, un punto ancora non definito nella pratica clinica corrente spesso a causa di uno scarso coordinamento tra farmacologi, neurologi, oncologi e gli stessi pazienti propensi a preferire la possibilità di guarigione rispetto ad una migliore e accettabile qualità di vita nonostante la sintomatologia possa essere irreversibile. Tutto ciò, insieme alla mancanza di farmaci efficaci, rende il suo trattamento molto difficile e necessaria la individuazione di un adeguato percorso diagnostico e terapeutico.

Il presente Seminario ha l'intento di contribuire a una migliore conoscenza della patologia e di stimolare un'ampia discussione sulle cause, i percorsi diagnostici adeguati, gli standards di riferimento, il reale rischio/beneficio di tali trattamenti neurotossici e le recenti prospettive terapeutiche.

In particolare il Simposio affronterà i seguenti temi:

- 1) Chemioterapici anti-tumorali ad alto potenziale neurotossico.
- 2) Meccanismi molecolari del danno neuromuscolare correlato all'uso di anti-tumorali.
- 3) Individuazione di fattori di rischio e diagnosi in un contesto multidisciplinare.
- 4) Il controllo della Neuropatia nella pratica clinica oncologica.
- 5) Il ruolo della ricerca per la prevenzione e la terapia del dolore neuropatico.

## **NEW APPROACHES FOR ASSESSING SAFETY OF DRUG IMPURITIES – C. Galli, P. Hrelia**

16 ottobre 2009, ore 15.30

Materie prime e prodotti intermedi utilizzati per sintetizzare i prodotti farmaceutici sono reattivi in natura e possono essere presenti come impurità negli ingredienti farmaceutici attivi (API) utilizzati per gli studi preclinici di sicurezza e in sperimentazione clinica. Le impurezze costituiscono un rischio potenziale per i pazienti in trattamento con un determinato medicinale, soprattutto in caso di trattamento cronico.

Bassissimi livelli di purezza possono essere presenti nell'ingrediente finale o nel prodotto finito e possono sia esercitare un effetto tossico, inclusi genotossicità e cancerogenesi, sia avere riflessi sulla valutazione del rischio.

Le linee guida ad oggi esistenti non chiariscono come gestire il problema delle impurezze genotossiche nelle formulazioni farmaceutiche, tema problematico per le aziende farmaceutiche e le agenzie regolatore.

Nel corso del simposio verrà fornita una visione di insieme della problematica, dall'impatto che ha sull'industria farmaceutica ai possibili rischi durante le varie fasi della sperimentazione farmacologia fino alla commercializzazione, valutando gli aspetti analitici e regolatori, ma soprattutto approfondendo nuovi approcci nella caratterizzazione del rischio (metodi in silico) e nella valutazione del rischio (TTC, ecc..).

## **HDAC INHIBITORS: EMERGING DRUGS WITH PLEIOTYPIC THERAPEUTIC POTENTIAL – A. Chiarugi, P. Mascagni**

16 ottobre 2009, ore 15.30

È ormai largamente accettato che un'alterata espressione genica rappresenta un evento chiave nella patogenesi di varie patologie umane. Se un tempo la genetica appariva l'unica disciplina in grado di comprendere i meccanismi coinvolti nella regolazione dei profili di espressione genica, negli ultimi tempi l'epigenetica si è dimostrata un'area delle scienze biologiche in notevole sviluppo e capace di fornire importanti informazioni per comprendere i meccanismi che sottendono alla regolazione trascrizionale e, più in generale, all'omeostasi nucleare. Parallelamente a queste acquisizioni conoscitive, si è sviluppata una "farmacologia epigenetica", intesa come quella branca delle scienze farmacologiche che si occupa di modulare chimicamente i processi coinvolti nella regolazione delle funzioni cromatiniche.

Nell'ambito della farmacologia epigenetica, gli inibitori della istone deacetilasi (HDAC) si distinguono per essere una classe di composti caratterizzati sia da notevole selettività e potenza, che da ampie applicazioni cliniche. Tali composti sono in grado di inibire le varie classi di enzimi coinvolti nei processi di deacetilazione istonica, nonché numerose proteine nucleari coinvolte nei processi trascrizionali. A livello cromatinico, il blocco della deacetilazione porta ad uno stato di iperacetilazione istonica con conseguente facilitazione all'apertura della struttura superavvolta del DNA e promozione della macchina trascrizionale. In realtà è stato visto che l'iperacetilazione cromatinica si associa a profonde mutazioni del profilo di espressione genica in senso sia positivo che negativo. Sebbene i meccanismi molecolari che sottendono tali effetti farmacodinamici siano ancora in parte oscuri, esistono già evidenze sperimentali e cliniche dell'efficacia degli inibitori delle HDAC in patologie neoplastiche, infiammatorie, neurodegenerative e muscolari. Varie industrie farmaceutiche sono impegnate nello sviluppo clinico avanzato degli inibitori delle HDAC, e il potente inibitore noto come SAHA (Vorinostat) è stato recentemente approvato dalla FDA per il trattamento dei linfomi cutanei. Un analogo strutturale del SAHA, l'ITF2357 (Givinostat) è stato sviluppato da Italfarmaco e si trova in fase di registrazione.

Sulla base di quanto sopra riportato, riteniamo importante ed utile presentare un simposio sulle proprietà terapeutiche degli inibitori delle HDAC in occasione del prossimo congresso SIF di Rimini. La struttura del simposio che proponiamo sarà multidisciplinare, affrontando aspetti di interesse sia preclinico, nell'ambito della chimica farmaceutica e della biologia cellulare, che clinico nell'ambito delle applicazioni in farmacoterapia oncologica, neurologica ed immunologica. Lo scopo ultimo è quello di informare/aggiornare i partecipanti al congresso circa le potenzialità terapeutiche pleiotipiche di questa classe di farmaci emergenti che presentano bersagli terapeutici del tutto originali e di attuale rilevanza clinica.

Moderatori del simposio saranno **Alberto Chiarugi**, Professore Associato di Farmacologia, Università degli Studi di Firenze, e **Paolo Mascagni**, Direttore della Ricerca e Sviluppo dell'Italfarmaco spa, Milano.

I relatori che proponiamo e che hanno accettato di partecipare saranno: **Christian Steinkuhler**, dell'Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare, Merck Research Laboratories, di Roma, che parlerà della chimica farmaceutica degli inibitori della HDAC e dello sviluppo dei primi inibitori classe-specifici; **Claudio Brancolini**, del Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università di Udine, che parlerà dei meccanismi molecolari con cui gli inibitori delle HDAC inducono selettivamente morte delle cellule neoplastiche, **Pier Lorenzo Puri**, del Dulbecco Telethon Institute, Fondazione Santa Lucia/EBRI di Roma che parlerà delle potenzialità terapeutiche degli inibitori delle HDAC nella distrofia muscolare; **Charles A. Dinarello**, Department of Medicine, University of Colorado Denver, che parlerà degli effetti anti-infiammatori ed immunosoppressori degli inibitori HDAC a livello preclinico e clinico; **Pier Giuseppe Pelicci**, Dipartimento di Oncologia Sperimentale, European Institute of Oncology, Milano, che parlerà delle applicazioni degli inibitori delle HDAC alla terapia antineoplastica; **Gianluca Fossati**, Italfarmaco Milano, che ripercorrerà lo sviluppo dell'inibitore HDAC ITF2357 dalla sua individuazione alla sperimentazione clinica.

**17 OTTOBRE 2009**

**PHARMACOEPIDEMOLOGY FOR MONITORING OF DRUG SAFETY AND RATIONAL DRUG USE: A GOOD CASE FOR TRANSLATIONAL MEDICINE – P. Patrignani**

17 Ottobre 2009, ore 8.30

L'uso appropriato di un farmaco richiede che i possibili rischi siano inferiori alla sua efficacia clinica. Si deve, però, considerare che non esistono farmaci efficaci che siano completamente privi di effetti indesiderati; molti dei quali sono già noti al momento dell'immissione in commercio, mentre altri possono emergere durante l'uso clinico del farmaco. Infatti, gli studi clinici di sicurezza (randomizzati e controllati) di un farmaco, eseguiti prima della sua commercializzazione, sono solitamente basati sull'osservazione di 100-1000 individui. Si tratta, pertanto, di studi troppo esigui affinché si possano evidenziare eventi rari associati all'uso del farmaco; inoltre, si utilizzano popolazioni selezionate, e molto spesso questi studi sono troppo brevi per rilevare effetti tossici a lungo termine. Per tutti questi motivi, la farmacovigilanza svolge un ruolo importante per un uso sicuro dei farmaci. Farmacovigilanza è un termine che comprende: (a) la rilevazione e la valutazione delle reazioni avverse ai farmaci durante il loro uso clinico post-marketing e (b) lo sviluppo di strategie per ridurre il rischio di reazioni avverse. Circa quaranta anni fa la farmacovigilanza è nata come una pratica di salute pubblica basata su segnalazioni spontanee. L'applicazione di metodi di farmacoepidemiologia, insieme all'uso di strumenti farmacogenomici porteranno ad una nuova era della farmacovigilanza. Questo permetterà d'identificare rapidamente un possibile rischio associato all'uso di un farmaco e di prendere decisioni appropriate riguardo alla gestione del rischio. La farmacoepidemiologia verifica ipotesi riguardanti l'effetto clinico dei farmaci quando somministrati nella popolazione generale attraverso l'uso delle informazioni provenienti da banche dati automatizzate. L'uso di questi strumenti in associazione con la farmacogenomica contribuirà alla crescita della farmacovigilanza. Infatti, la farmacogenomica consente di definire il ruolo dei fattori genetici nelle risposte individuali ai farmaci e di sviluppare test predittivi che possano aiutare a ridurre di rischio di eventi avversi.

Questo simposio si propone di riunire esperti europei nel campo della farmacoepidemiologia per mostrare gli strumenti e le strategie disponibili per la prevenzione, la rapida identificazione e riduzione dei rischi associati all'uso dei farmaci. Tuttavia, la strada è ancora molto lunga ed è necessario ancora molto lavoro prima che queste conoscenze possano essere trasferite alla pratica quotidiana. In questo contesto, si dimostrerà quanto possa essere utile studiare l'influenza delle caratteristiche genetiche di un individuo, come chiave per creare farmaci personalizzati di migliore efficacia e sicurezza. Questa rappresenta la nuova sfida di questi primi decenni del XXI secolo.

*Moderatore: Paola Patrignani (Professor of Pharmacology, Department of Medicine and Aging, G. d'Annunzio" University, Chieti Italy).*

1) Luis Garcia Rodriguez (Ceife, Madrid, Spain): Selected examples of pharmacoepidemiologic studies using primary care databases

2) Angel Lanas (University Hospital Lozano Blesa, Zaragoza, Spain). How to design a pharmacoepidemiology study associated with analysis of genetics for assessment of the gastrointestinal risk among users of individual traditional NSAIDs and selective COX-2 inhibitors

3) Francisco de Abajo (División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española del Medicamento, Madrid, Spain). The proactive model in pharmacovigilance and the role primary care databases: the case of BIFAP in Spain.

4) Giuseppe Traversa (Ricerca e Sviluppo, Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, Roma, Italy). The proactive model in pharmacovigilance and the role of independent research funding in Italy.

## **PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA NEL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE PSICHIATRICHE – E. Spina, M. Gennarelli**

17 Ottobre 2009, ore 8.30

La risposta al trattamento farmacologico delle patologie psichiatriche varia notevolmente da un paziente all'altro. Questa variabilità deriva da fattori genetici, fisiopatologici ed ambientali che interferiscono con i processi farmacocinetici e farmacodinamici. La conoscenza di questi fattori è indispensabile per adattare lo schema posologico al singolo paziente personalizzando la terapia.

La misurazione delle concentrazioni plasmatiche degli psicofarmaci potrebbe costituire un utile strumento per l'individualizzazione della terapia in pazienti con disturbi psichiatrici. Tuttavia, ad eccezione del litio, non vi è un generale consenso sull'utilità del monitoraggio terapeutico degli psicofarmaci. Sebbene gli antidepressivi e gli antipsicotici presentino caratteristiche che li rendono candidati ideali per il monitoraggio terapeutico, quali un'ampia variabilità interindividuale nei processi farmacocinetici ed un basso indice terapeutico, gli studi sulla correlazione tra i livelli plasmatici di questi farmaci e la risposta clinica, sia terapeutica che tossica, hanno dato risultati discordanti. Il monitoraggio terapeutico degli psicofarmaci non è pertanto utilizzato di routine nella pratica psichiatrica, anche se può fornire utili informazioni in alcune situazioni cliniche quali a) mancata risposta al trattamento; b) comparsa di effetti tossici; c) presenza di malattie intercorrenti; d) possibilità di interazioni.

Dati più promettenti derivano dalla farmacogenetica, disciplina che studia il ruolo delle basi genetiche della variabilità nella risposta ai farmaci. Numerose evidenze suggeriscono che la componente genetica contribuisce per buona parte a spiegare le differenze interindividuali nella risposta ai farmaci per cui sarebbe ipoteticamente possibile identificare a priori, con buona approssimazione, quei soggetti che beneficerebbero del trattamento, e, più in dettaglio, quale trattamento sia più indicato per ogni soggetto. L'obiettivo è quindi quello di identificare i geni che sono responsabili di questo controllo. Solo recentemente la ricerca ha affrontato questo tema e nel giro di pochi anni sono già stati ottenuti risultati molto promettenti. Sebbene sia prematuro ipotizzare un utilizzo clinico, è presumibile che nel giro di pochi anni il profilo genetico possa indirizzare il clinico nella scelta del farmaco. L'individuazione dei geni di suscettibilità associati alla efficacia/effetti collaterali dei diversi farmaci antidepressivi ed antipsicotici potrebbe portare all'implementazione di test genetici utili per la messa a punto di trattamenti farmacologici individualizzati. I geni candidati, ad oggi esaminati, sono stati selezionati sulla base di considerazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche. In particolare, in relazione alla farmacocinetica, sono stati studiati i geni che codificano per gli enzimi responsabili delle principali reazioni metaboliche. Negli ultimi anni sono stati identificati diversi polimorfismi degli isoenzimi del sistema del citocromo P450, associati a ridotta o, al contrario, ad aumentata attività metabolica. In relazione alla farmacodinamica sono stati analizzati i geni coinvolti nei principali sistemi neurotrasmettitoriali come ad es. quello dopaminergico, serotoninergico, noradrenergico e glutammatergico. Sono attualmente conosciuti diversi polimorfismi relativi a geni che codificano per trasportatori, enzimi catabolizzanti e recettori dei diversi neurotrasmettitori. Tuttavia, nonostante il notevole sforzo della comunità scientifica, i risultati fino ad oggi ottenuti sono preliminari, eterogenei e spesso contraddittori. E' necessario quindi ottimizzare i disegni sperimentali unendo una maggiore specificità nelle caratterizzazioni cliniche per la valutazione della risposta con le nuove tecniche di analisi offerte dalle tecnologie post-genomiche, che permettono l'analisi di profili genici derivati dall'analisi simultanea di centinaia di migliaia di variazioni geniche. Infine sarà necessario lo sviluppo di algoritmi complessi per la valutazione di tutte queste variabili per rendere realmente applicabili gli studi di farmacogenetica nella pratica clinica psichiatrica.

## **THE GLUTAMATERGIC SYNAPSE - A MAJOR SITE FOR DISEASE AND DRUG ACTION – R. Nisticò, F. Nicoletti**

17 Ottobre 2009, ore 8.30

Più della metà delle sinapsi nel SNC sono di tipo glutamatergico e quasi ogni neurone di tipo eccitatorio utilizza il glutammato come neurotrasmettitore. In una tipica sinapsi eccitatoria coesistono specifici recettori di membrana di tipo ionotropico e metabotropico. Accanto alle sue molteplici funzioni fisiologiche, quali mediazione della trasmissione sinaptica rapida, modulazione della plasticità sinaptica e dello sviluppo neuronale, il glutammato, quando presente a concentrazioni eccessive nello spazio sinaptico, può portare a morte cellulare attraverso un meccanismo di tipo eccitotossico. Dal momento che l'eccitotossicità, è un meccanismo patogenetico comune alla maggior parte delle malattie neurodegenerative, la modulazione farmacologica dei livelli extracellulari di tale neurotrasmettitore potrebbe rappresentare un potenziale approccio terapeutico in tali patologie. Ciò nonostante la sperimentazione clinica di molti farmaci attivi sul sistema glutamatergico ha evidenziato che il rapporto tra risultati terapeutici ed effetti collaterali risulta spesso sfavorevole. In particolare, farmaci che hanno come bersaglio i recettori ionotropici del glutammato non sono ritenuti facilmente utilizzabili in terapia in considerazione della distribuzione ubiquitaria di questi recettori. Al contrario, i recettori metabotropici del glutammato (mGluRs) potrebbero rappresentare un importante bersaglio nella farmacoterapia di diversi disturbi neuropsichiatrici. Pertanto, una migliore conoscenza del ruolo che tali recettori giocano in un contesto fisiologico e patologico è fondamentale per individuare nuovi composti con un migliore profilo terapeutico. In questa sessione saranno discussi i più recenti aspetti preclinici relativi ai meccanismi che regolano il rilascio di glutammato, all'interazione tra efrine e recettori mGlu nello sviluppo del SNC, ed infine al ruolo che i vari recettori del glutammato giocano nei meccanismi di plasticità sinaptica in condizioni normali e patologiche.

# **INVECCHIAMENTO DELLA DONNA: NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE DERIVANTI DAGLI STUDI DI BASE SULLA FISILOGIA FEMMINILE – A. Maggi**

17 Ottobre 2009, ore 8.30

## **Relatori**

1. Cignarella Andrea Estrogen receptor function and cardiometabolic risk in post-menopausal women
2. Straface Elisa To fish out peripheral blood biomarkers of metabolic syndrome in a gender perspective: a pilot study
3. Ciana Paolo Biotechnological animal models for the study of novel drugs
4. Cuzzocrea Salvatore Role of Estrogen in the regulation of lung inflammation
5. Rizzi Nicoletta How to study inflammatory events in experimental models
6. Vegeto Elisabetta Estrogen and brain inflammation: results from the "EWA" European project on estrogen and women aging

L'invecchiamento della donna è associato a patologie a carico di diversi distretti, come l'osso, le arterie, il cervello. Contemporaneamente, all'invecchiamento fisiologico si associa nella donna il fenomeno definito menopausa, ossia la cessazione dell'attività ovarica nella produzione di ormoni sessuali femminili. Queste molecole sono coinvolte nella regolazione dello sviluppo e del comportamento sessuali, ma è ugualmente fondamentale il loro ruolo nell'omeostasi di organi non legati alla sfera riproduttiva, quali l'osso, aree cerebrali, il fegato, il sistema cardiovascolare. Numerosi studi della ricerca di base degli ultimi decenni hanno infatti dimostrato che gli ormoni sessuali femminili, ed in particolare gli estrogeni, hanno un ruolo benefico nell'organismo in quanto agiscono, ad esempio nei neuroni o nell'endotelio vascolare o nei macrofagi, come agenti trofici e protettivi contro danni derivanti dall'esterno e come regolatori di processi metabolici sia locali che sistemici.

Risulta quindi necessario affrontare il tema dell'invecchiamento femminile prendendo in considerazione anche il profondo cambiamento dell'assetto ormonale che avviene in questa fase della vita. La ricerca di base si sta avvicinando a questa tematica su diversi fronti: studiando le basi molecolari e fisiologiche dell'invecchiamento, analizzando i meccanismi molecolari dell'attività degli estrogeni, valutando il ruolo fisiologico di queste sostanze in diversi distretti e sotto vari influssi patologici. Questi diversi aspetti hanno rilevanza sia presi singolarmente, ma rappresentano una grande sfida se si potranno unire gli sforzi e condividere i risultati per individuare quanto di specifico c'è nell'azione benefica degli estrogeni e sfruttare tale informazione in terapia.

È peraltro attuale e diffusa la convinzione della necessità di affrontare una tematica biologica in modo multidisciplinare e con mezzi tecnicamente avanzati, per poter sfruttare i modelli sperimentali per ottenere informazioni il più vicino possibile alla realtà. L'utilizzo di animali transgenici in ricerca ha assolto finora a tale scopo ed è convinzione di molti che il potenziamento di questo sistema sperimentale possa comportare numerosi vantaggi in futuro. Lo scopo di questa tavola rotonda è quindi quello di discutere l'apporto e mettere in luce le finalità della ricerca farmacologica in questo ambito sanitario, non solo per migliorare le capacità curative dei numerosi agenti farmacologici a disposizione per la donna in post-menopausa ma anche per capire e migliorare la personalizzazione della terapia. Le presentazioni di questa tavola rotonda metteranno in luce gli aspetti innovativi emergenti dalla ricerca di base e le opportunità applicative messe a disposizione dalle biotecnologie più avanzate.

## **INTEGRATORI – G. Calapai**

17 Ottobre 2009, ore 8.30

I prodotti a base di piante e le preparazioni derivate, preparate a partire da piante, alghe, funghi o licheni, sono ora largamente presenti sul mercato europeo sotto forma di integratori alimentari. Ne sono esempi il ginkgo, l'aglio, l'erba di San Giovanni e il ginseng. Di norma tali prodotti sono contrassegnati come alimenti naturali e i loro possibili benefici per la salute sono oggetto di numerose indicazioni. Sono acquistabili come "prodotti da banco" in farmacia, nei supermercati, nelle erboristerie e su Internet.

Benché alcuni di questi prodotti siano utilizzati da tempo in Europa, circolano timori per la loro qualità e sicurezza, suscitati, per esempio, dal rischio di contaminazione chimica o microbiologica (soprattutto per i prodotti importati da paesi terzi) e dalla possibilità che le concentrazioni degli agenti bioattivi superino i limiti di sicurezza.

### **Il ruolo dell'EFSA**

L'Autorità europea per la sicurezza alimentare intende adottare un approccio armonizzato alla valutazione dei rischi dei prodotti botanici commercializzati nell'UE come integratori alimentari. Si prefigge inoltre lo scopo di contribuire a colmare le lacune a livello di informazione riguardanti la sicurezza di questi prodotti.

Alcuni prodotti botanici sono anche commercializzati come farmaci tradizionali. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) è responsabile della valutazione della loro sicurezza ed efficacia. L'EFSA opera in stretta collaborazione con l'EMA per condividere informazioni e garantire coerenza nella valutazione della sicurezza dei prodotti botanici, siano essi utilizzati come integratori alimentari o come farmaci tradizionali.

Oltre agli aspetti relativi alla sicurezza, l'EFSA è chiamata anche a esaminare la base scientifica di eventuali indicazioni nutrizionali e sulla salute relative ai prodotti botanici usati come integratori alimentari, nell'ambito del mandato definito dal [Regolamento relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari](#).

### **Le attività dell'EFSA nel campo dei prodotti botanici**

I membri del foro consultivo dell'EFSA hanno confermato la necessità di predisporre un documento orientativo per la valutazione di questi prodotti, allo scopo di garantire un approccio comune e coerente tra gli Stati membri.

Di conseguenza, il comitato scientifico dell'EFSA ha elaborato un progetto di approccio per la valutazione della sicurezza dei prodotti botanici, che individua in particolare una metodologia e dei criteri per definire un ordine di priorità dei prodotti destinati a essere sottoposti a una valutazione della sicurezza. Il comitato ha inoltre compilato due compendi preliminari con l'elenco dei prodotti a base di piante contenenti composti naturali meritevoli di un'attenzione specifica per quanto riguarda la sicurezza del loro impiego come integratori alimentari.

Il progetto di approccio è stato presentato al foro consultivo nel settembre 2007, mentre il comitato scientifico ha adottato il documento nella sessione di luglio 2009.

Nell'ambito delle attività di collaborazione scientifica dell'EFSA, anche gli Stati membri saranno coinvolti nella verifica dell'approccio di valutazione della sicurezza proposto per i prodotti botanici.

## **OLD AND NEW TARGETS FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS: PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACOLOGY – L. C. Rovati**

17 Ottobre 2009, ore 10.45

La ricerca di nuovi farmaci per il controllo della sintomatologia dell'osteoartrosi (symptom-modifying drugs in osteoarthritis) e soprattutto per modificarne, in aggiunta, l'evoluzione del danno anatomico a carico delle strutture articolari (disease-modifying drugs in osteoarthritis), è un obiettivo ambito dal mondo scientifico e da gran parte delle aziende farmaceutiche.

L'organizzazione di R&D del gruppo Rottapharm | Madaus è da sempre attiva in questo settore terapeutico. Aperte oltre 30 anni addietro dalla scoperta che un particolare sale della glucosamina (un componente naturale della sostanza fondamentale della matrice cartilaginea), la cosiddetta glucosamina solfato cristallina, era in grado di svolgere attività di stimolo del metabolismo della cartilagine articolare e di ottenere un'attività sintomatica lenta nei pazienti affetti dalla malattia, le ricerche hanno avuto un deciso impulso quando la sostanza è stata dimostrata rallentare l'evoluzione delle lesioni articolari evidenziate radiologicamente e di controllare dolore e limitazione funzionale in due studi clinici randomizzati e contro placebo, con trattamento per 3 anni in pazienti affetti da gonartrosi (Reginster et al, Lancet 2001; Pavelka et al, Arch Intern Med 2002). È più recente la scoperta che la glucosamina, a concentrazioni raggiungibili nel plasma dopo somministrazione delle formulazioni proprietarie e dosaggi di glucosamina solfato cristallina disponibili solo su prescrizione (ed escludendo quindi formulazioni di glucosamina generiche mai dimostrate bioequivalenti, o di supplemento dietetico), inibisce la trascrizione genica indotta dall'interleukina-1, probabilmente bloccando l'attivazione e la traslocazione nucleare di NFκB. Si viene quindi a creare una doppia attività di controllo blando dell'infiammazione e di rallentamento dei processi di distruzione tissutale innescati dalla citochina.

Le attività di discovery più recenti si sono orientate verso la ricerca di target molecolari più specifici per il controllo mirato dell'infiammazione (più avanzato e sicuro rispetto al banale concetto esemplificato dagli antinfiammatori non-steroidi, inclusi quelli COX-2 selettivi) e dei meccanismi promotori del danno cartilagineo e articolare.

Per il primo punto, le prostaglandine continuano a rimanere un target privilegiato. Ma non è più la loro sintesi generale l'obiettivo della ricerca farmaceutica, quanto piuttosto l'antagonismo dei recettori della PGE<sub>2</sub>, fra i quali il più promettente sembra essere EP<sub>4</sub>, che offrirebbe anche il collegamento naturale fra l'infiammazione e la degenerazione tissutale tipica dell'osteoartrosi.

Per quest'ultima e quindi per il secondo punto, Rottapharm ha in corso una campagna massiva di identificazione di "lead compounds" mirati all'inibizione della metalloproteasi più indicata quale responsabile del catabolismo patologico della cartilagine articolare, l'aggrecanasi 2 (ADAMTS-5), senza peraltro disdegnare un'attività su aggrecanasi 1 (ADAMTS-4) ma che deve essere selettiva nei confronti di altre metalloproteasi. Gli studi con le prime molecole in corso di caratterizzazione hanno messo in evidenza una buona attività in modelli di artrosi sperimentale. L'inibizione di aggrecanasi è anche un target biotecnologico, perseguito mediante la generazione di anticorpi monoclonali tramite la tecnologia proprietaria SPLINT, sviluppata dalla nuova unità di R&D del gruppo, Rottapharm Biotech.

Infine, una linea di ricerca è stata dedicata al ruolo del glutammato come fattore autocrino nei condrociti, le cellule della cartilagine, evidenziando un recettore NMDA periferico con caratteristiche differenti dal recettore presente a livello del sistema nervoso centrale. Tale sistema potrebbe avere una sua funzionalità nella connessione fra le risposte biomeccaniche articolari e le blande reazioni infiammatorie tipiche della malattia artrosica.

## **RUOLO DELL'INIBIZIONE DI M-TOR NELLA TERAPIA ANTITUMORALE – R. Danesi**

17 Ottobre 2009, ore 10.45

La proteina mTOR (mammalian target of rapamycin) appartiene alla famiglia delle serina-treonina chinasi e riconosce i segnali di stress cellulari attivandosi attraverso la via di trasduzione della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K) e Akt. La sua trasformazione in forma attiva stimola la trascrizione di proteine per la proliferazione e la produzione di fattori angiogenici tra cui l'Hypoxia-Inducible Factor (HIF-1), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) e Platelet-Derived Growth Factor (PDGF). L'inibizione di mTOR blocca il ciclo cellulare al checkpoint G<sub>1</sub> impedendo la transizione alla fase S e inibendo la crescita cellulare e l'angiogenesi. In molti tumori è presente un'attivazione costitutiva di mTOR e della sua via di trasduzione mediata da PI3K ed Akt. Per questo motivo gli inibitori di mTOR e della via di trasduzione Akt/PI3K sirolimus, temsirolimus ed everolimus vengono sempre più utilizzati come immunosoppressori e chemioterapici in quanto capaci di inibire la proliferazione cellulare, la produzione di nuovi fattori angiogenici e la metastatizzazione, bloccando così la progressione della massa tumorale. In particolare, sirolimus è impiegato come immunosoppressore mentre i suoi analoghi everolimus e temsirolimus sono sviluppati nel trattamento di neoplasie solide ed hanno mostrato efficacia nel carcinoma del rene; risultati promettenti sono stati ottenuti con everolimus nel carcinoma polmonare e ovarico. Everolimus è un macrolide attivo per via orale, dotato di attività immunosoppressiva, e differisce dal temsirolimus perchè non viene trasformato in vivo in sirolimus. Everolimus si lega a FKBP12, formando un complesso che inibisce la mTOR chinasi e l'attività degli effettori S6 ribosomal protein kinase (S6K1) e eukaryotic elongation factor 4E-binding protein (4EBP). La somministrazione di everolimus inibisce la proliferazione sia di cellule emopoietiche che di cellule non emopoietiche, quali fibroblasti, cellule endoteliali e cellule muscolari lisce. Everolimus è ampiamente metabolizzato dal CYP3A4 a livello epatico e, in misura minore, nella parete intestinale; è un substrato per ABCB1, trasportatore pleiotropico dei farmaci. L'efficacia degli inibitori di mTOR potrebbe essere modulata da varianti genetiche del suo gene codificante (FRAP1) e di Akt2. La presenza dei polimorfismi c.2331+241G>A (rs11121704) e g.5859995G>T (rs2295080) per quanto riguarda FRAP1 e c.287+993G>A (rs892119) per Akt2 può essere associata a riduzione dell'attività terapeutica. Un'altra proteina, PTEN, è implicata nel meccanismo di trasduzione del segnale di mTOR, regolando negativamente la fosforilazione della proteina anti-apoptotica Akt. Il polimorfismo c.492+7663G>C (rs12357281) di PTEN determina una perdita di funzione della proteina aumentando l'attività di mTOR. Infine, la variante di splicing del gene RAPTORv2 c.1518A>G, nella quale gli esoni 14-17 sono eliminati e non compaiono nell'mRNA maturo, può influenzare l'attività degli analoghi della rapamicina. In conclusione, gli inibitori di mTOR rappresentano una nuova categoria di farmaci antitumorali la cui specificità per i bersagli cellulari può essere utilizzata per una individuazione razionale delle neoplasie maggiormente chemiosensibili a tali farmaci.

## **HEMOPHILIA: PAST, PRESENT AND FUTURE – P. M. Mannucci**

17 Ottobre 2009, ore 10.45

Fino alla fine degli anni '60 del secolo scorso, i pazienti con emofilia dovuta alla carenza di fattori della coagulazione avevano un'elevata probabilità di morte precoce per emorragia, e comunque la certezza di diventare gravemente invalidi per alterazioni dell'apparato muscolo-scheletrico. La situazione è cambiata drasticamente, in Italia come nel resto del mondo occidentale, con la disponibilità di crioprecipitato e soprattutto di concentrati plasmatici ancora più purificati di fattore VIII e IX. Questi miglioranti tecnologici hanno permesso negli anni '70 il trattamento precoce degli episodi emorragici, sia in ospedale ambulatoriamente che a domicilio, nonché la profilassi continua, migliorando in maniera drammatica la sopravvivenza e la qualità di vita di questi pazienti. Purtroppo, questo progresso si è arrestato clamorosamente negli anni 80, per la morbilità e mortalità indotta dalle infezioni trasmesse con i derivati plasmatici: soprattutto quelle da HIV e da HCV. A queste ombre, la comunità scientifica ha reagito rapidamente negli anni '80, attraverso lo sviluppo di metodi virucidici applicati ai fattori plasmatici e la produzione di fattori con le tecniche del DNA ricombinante, che sono attualmente sicuri, efficaci e ampiamente disponibili, almeno nel mondo occidentale. Proprio perché attualmente gli emofilici hanno a disposizione un'eccellente terapia, i tentativi attualmente in corso di guarire questa malattia con la terapia genica devono essere scevri da ogni rischio e di costo ragionevole per essere giustificati.

## **PERICARDITE IDIOPATICA RECIDIVANTE: NUOVE TERAPIE PER UNA VECCHIA MALATTIA? – G. Palmieri, A. Brucato**

17 Ottobre 2009, ore 10.45

La pericardite acuta è una malattia intensamente infiammatoria, caratterizzata da dolore tipico, che si accentua in certe posizioni e col respiro profondo, alterazioni spesso aspecifiche all'ECG, aumento di VES e PCR, spesso versamento pericardico di entità variabile, raramente sfregamenti pericardici. Può recidivare nel 15-30% dei casi. Tale definizione non comprende tutte le malattie del pericardio, né situazioni di significato molto dubbio quali la presenza di dolori toracici fugaci e atipici, accompagnati dal riscontro ecografico occasionale di un modesto versamento pericardico e con VES e PCR normali.

In teoria, qualunque malattia (soprattutto infettiva e immunologica), può causare una pericardite, ma in pratica è idiopatica nella maggioranza dei casi (80-85%). Soprattutto nelle forme con febbre alta, decorso subacuto, versamento pericardico abbondante, scarsa risposta agli anti-infiammatori, o con molte recidive, vanno escluse patologie autoimmuni, in particolare sindrome di Sjogren, infezioni virali (es. Coxsachie), tubercolosi e neoplasie. Una pericardite acuta può essere provocata anche da lesioni ischemiche in corso di infarto miocardico o chirurgiche del pericardio (comprendenti anche forme post-procedure invasive quali cateterismi e impianto di pacemaker) (Post-cardiac Injury Sindrome).

La terapia della pericardite acuta si basa sull'impiego di aspirina (ASA) e anti-infiammatori (FANS) a dosaggi elevati (es. indometacina 50 mg x 2 ev o 100-150 mg/die per os, o ASA 1500-4000 mg/die, o ibuprofene 1200-1800 mg/die) e colchicina a basse dosi (0.5-1 mg/die). L'uso di cortisone è molto diffuso, ma va sicuramente scoraggiato, dato che aumenta il rischio di recidive e tende a instaurare una difficile dipendenza; troppo spesso viene concluso che i FANS sono inefficaci semplicemente perché non sono stati impiegati ai dosaggi raccomandati. Terapia analogica può essere impiegata in età pediatrica. Durante la gravidanza si può utilizzare invece prednisone a basse dosi (5-10 mg) e aspirina, ad alte dosi (500 mg x 3 o 4) nella prima metà della gravidanza e durante l'allattamento, mentre nella seconda metà della gravidanza aspirina ad alte dosi e FANS sono da evitare per il rischio di chiusura precoce del dotto del Botallo; in tale fase in pratica si potrà utilizzare solo prednisone.

L'uso degli steroidi va riservato a casi molto severi, o quando i FANS sono realmente controindicati; qualora siano considerati realmente indispensabili consigliamo dosi iniziali basse di (es 15-25 mg/die di prednisone); la dose va poi ridotta molto gradualmente (nell'arco di mesi). Un "trucco" importante nella riduzione del cortisone è di non riaumentare più il dosaggio del cortisone anche se si verifica una recidiva durante la riduzione di dosaggio; in tale caso infatti invece di riaumentare la dose di cortisone, tornando così al punto di partenza, conviene senz'altro aumentare al massimo la dose di antinfiammatori e tranquillizzare il paziente, attendendo che la recidiva si risolva con tale terapia, cosa che di solito avviene in 1 o 2 settimane al massimo.

Il paziente va monitorato strettamente soprattutto nelle prime fasi, con controlli almeno mensili, comprendenti ECG, VES, PCR, emocromo con formula. Contestualmente però il paziente va rassicurato sul fatto che la sua prognosi rimane buona, senza evoluzione in pericardite costrittiva né in cardiomiopatie legate alle recidive di pericardite.

Con questi protocolli terapeutici abbiamo osservato un drammatico calo delle recidive fra i pazienti seguiti presso i nostri ambulatori: le recidive infatti sono crollate da una media di 1 recidiva ogni 2 mesi a 1 recidiva ogni 3 anni circa. Alcune recidive possono ugualmente verificarsi, ma sono rare, più leggere e molto meglio tollerate; non richiedono quasi mai successivi ricoveri, e non hanno un particolare impatto sulla vita lavorativa, personale e sportiva del paziente.

La prognosi della pericardite acuta recidivante è buona, e la evoluzione in costrizione pericardica è eccezionale.

Brucato A, Brambilla G, Moreo A, Alberti A, Munforti C, Ghirardello A, Doria A, Shinar Y, Livneh A, Adler Y, Shoenfeld Y, Mauri F, Palmieri G, Spodick DH. Long-term outcomes in difficult-to-treat patients with recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2006;98:267-271.

Imazio M, Brucato A, Cumetti D, Brambilla G, Demichelis B, Ferro S, Maestroni S, Cecchi E, Belli R, Palmieri G, Trincherò R. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118:667-671.

## **PANDEMIC INFLUENZA H1N1: GUIDANCE FOR PREVENTION AND TREATMENT**

**– G. Rizzardini, F. Scaglione**

17 Ottobre 2009, ore 11.15

Ad aprile 2009, si sono registrati in Messico casi di infezione nell'uomo da nuovo virus influenzale di tipo A(H1N1), precedentemente identificato come influenza suina. Il 24 aprile, l'Oms ha allertato i governi sui possibili rischi connessi alla diffusione e al potenziale pandemico di questa influenza. L'11 giugno, l'Oms ha portato il livello a 6 su 6, dichiarando il periodo pandemico della nuova influenza, cioè l'aumentata e prolungata trasmissione del virus nella popolazione in numerosi Paesi del mondo. L'Oms, tuttavia, ha sottolineato il carattere "moderato" di questa pandemia.

L'arma migliore di prevenzione è rappresentata dalla vaccinazione della popolazione, dando priorità alle persone ritenute essenziali per il mantenimento dei servizi sociali: personale sanitario e socio-sanitario, personale delle forze di pubblica sicurezza e della protezione civile ecc.. Sono da considerare anche le persone a rischio, quelle affette da malattie croniche e degenerative.

Per quanto riguarda i farmaci antivirali, si raccomanda l'uso affidato esclusivamente alla prescrizione medica anche perché la resistenza è segnalata molto alta.

## **GENDER AND EQUITY IN HEALTHCARE – S. Brunnelleschi, F. Franconi, S. Vella.**

17 Ottobre 2009, ore 11.15

"Of all the forms of inequality, injustice in health care is the most shocking and inhumane"  
(Martin Luther King)

Questa frase di Martin Luther King poteva essere il titolo della nostra tavola rotonda perché il non occuparsi del determinante gene produce delle disuguaglianze anche nel campo della salute. È paradossale che ancora oggi, nel primo decennio del 3 millennio, le donne e gli uomini debbano ancora acquisire la consapevolezza delle loro intrinseche differenze biologiche (sesso), culturali e sociali (genere) e di come queste si riflettono su quel bene primario che è la salute, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale". Se la salute è il benessere complessivo della persona, diventa inevitabile la considerazione del contesto culturale, psicologico e sociale (genere); quindi, il genere è una costruzione poliedrica composta dal ruolo sociale, dai comportamenti, da valori e attitudini, da fattori ambientali, che interagisce con i fatti biologici (sesso). Sesso (biologia) e genere (società e cultura) possono talvolta agire separatamente, ma spesso interagiscono in maniera non omogenea fra loro nel determinare differenze nel burden delle malattie (Krieger N Intl J Epidemiol 32:652,2003). Accanto alle malattie ed eventi fisiologici specifici delle donne e degli uomini (gravidanza, patologie dell'utero, delle ovaie, della prostata, dei testicoli ecc), ci sono eventi in cui sesso e genere appaiono inestricabilmente legati (Butler J Gender Trouble, Routledge, 1990; Connell RW, Dowset GW (Eds), Rethinking Sex, Temple University Press, 1993) e non è possibile sottovalutare il ruolo che essi svolgono sulla prevenzione, sull'eziologia, sulla diagnosi, e sui trattamenti, nonché sugli outcomes (Legato MJ. Principles of gender-specific medicine. 1st ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2004; Breen N In Engendering International Health, ed. Sen G, George A e Ostlin P. Cambridge, Massachusetts Institute of Technology Press, 2002; Franconi F et al Pharmacol Res 55, 81, 2007). Il genere, inoltre, gioca un ruolo centrale per quanto riguarda l'accesso e la qualità della cura; tuttavia vi è una scarsa attenzione dei servizi sanitari verso i bisogni di salute del genere femminile (Moy E e Dayton E Women's Health 17,334,2007). La non considerazione delle differenze di genere ha danneggiato e danneggia la salute fisica e mentale di un numero incalcolabile di donne e, di conseguenza, di uomini, malgrado questi abbiano dei benefici attraverso le maggiori risorse, potere, autorità e controllo.

Questa situazione nasce dall'assunto che le donne, tranne che negli organi deputati alla vita riproduttiva, fossero dei piccoli uomini. In altre parole, il corpo maschile è stato considerato la normalità facendo nascere quel fenomeno noto come "pregiudizio di genere". La gender blindness ha determinato poi l'esclusione delle femmine dagli studi preclinici e clinici (Meinert CL et al Controlled Clin Trials 21, 462, 2000), anche se, attualmente, la situazione è migliorata per quanto riguarda la fase 3; tuttavia è ancora assolutamente preoccupante nelle fasi 1 e 2. Di conseguenza, i dati provenienti dall'uomo sono stati estrapolati alle donne, dimenticando che la biologia femminile può influenzare in maniera specifica lo sviluppo e la progressione delle malattie (Pinn VW JAMA 289:397,2003; Sen G et al In Engendering International Health, ed. Sen G, George A e Ostlin P. 1 Cambridge, Massachusetts Institute of Technology Press. 2002). Inoltre, poiché le persone deputate alla selezione delle tematiche da finanziare erano di sesso maschile, sono state scelte, per il cosiddetto gender identification bias, le tematiche che più interessavano il genere maschile, impedendosi così l'equità (Holmes DJ e Hitchcock CL. In: Feminism and Evolutionary Biology ed Gowaty PA Chapman & Hall, NY 184, 1997; Non bis Zuk M Sexual Selections. Berkeley: University of California Press. 2002). E l'equità della cura nei suoi più vari aspetti sarà trattata nel nostro simposio e sono particolarmente lieta di annunciare che, nell'ambito della tavola rotonda, saranno assegnati due premi Rottapharm per i migliori lavori che affrontano la tematica di genere nell'ambito del convegno.