Lettera della SIF

Anno IV
n. 21
Dicembre 2002

Periodico della Società Italiana di Farmacologia - fondata nel 1939

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996 - Iscritta Tribunale di Milano N. 1489 Vol. 62 pag. 459
C.F.: 97053420150 - P.I.: 11453180157

DAL CONSIGLIO DIRETTIVO

Cari Soci,

tra le varie iniziative che la SIF ha promosso nel 2002, vorrei segnalare i risultati degli interventi della nostra Società nell'ambito della Farmacovigilanza e dell'educazione permanente, ringraziando in particolare Achille Caputi per l'impegno profuso.
Il corso di Farmacovigilanza in internet (*www.ecm.farmacovigilanza.org*) è stato organizzato dalla SIF in collaborazione con la fondazione *no profit* "Gianfranco Ferro" e con un contributo educazionale di Farmindustria.
E' il primo corso in internet e non è accreditato dal Ministero della Salute per l'ECM poiché fino ad oggi tale Istituzione non ha ancora chiarito le modalità operative per corsi a distanza. Nonostante ciò, la SIF ha voluto testare internet come strumento educativo in Italia e valutare la capacità della Società di gestire un corso ed i relativi esami a distanza, certificando il percorso di apprendimento del candidato sia via internet sia con un esame in presenza di un docente.
L'iniziativa, partita il 15 giugno, è andata al di là di ogni aspettativa.
Al 5 novembre 2002 risultavano iscritti al corso 765 persone : 212 farmacisti privati, 154 medici di medicina generale, 100 ricercatori dell'industria farmaceutica, 72 farmacisti ospedalieri, 41 medici ospedalieri, 40 medici specializzandi, 39 medici specialisti, etc.
A tutt'oggi hanno già sostenuto l'esame finale, superandolo, 6 utenti (3 a Roma con il Prof. Paolo Nencini, 1 a Catania con il Prof. Drago, 2 a Milano con il Prof. Riva) ed hanno chiesto di sostenere l'esame finale altre 13 persone (1 a Catanzaro con il Prof. De Sarro, 1 a Udine con il Prof. Baraldo; 3 a Napoli con il Prof. Berrino, 4 a Pisa con il Prof. Blandizzi, 2 a Bologna con il Prof. Cantelli Forti, 1 a L'Aquila con il Prof. Carmignani, 1 a Milano con il Prof. Riva). Altri 26 utenti hanno, infine, completato il corso ed hanno superato i test cumulativi ottenendo il punteggio necessario per poter sostenere l'esame finale.
Alla luce dei dati sopra esposti è evidente che l'iniziativa della Società è andata incontro alle necessità di una utenza che, pur ponendo attenzione alle reazioni avverse da farmaci, sente la necessità di un aggiornamento su tale argomento. Ciò è particolarmente evidente se si considera anche l'elevato numero di farmacisti privati iscritti.
A testimonianza dell'interesse che la farmacovigilanza sta ormai suscitando nel nostro paese, va sottolineato che il sito *www.farmacovigilanza.org* , che è lo strumento sviluppato dalla Sezione Clinica della nostra Società, ha registrato, nei primi 5 giorni del mese di novembre 2002, 10.925 utenti. Al sito risultano iscritti (sempre al 5 novembre 2002) 3795 utenti di cui: 583 medici di medicina generale, 560 farmacisti privati, 445 medici ospedalieri, 407 ricercatori dell'industria farmaceutica, 295 farmacisti ospedalieri, 243 medici specialisti, etc,. Essi ricevono ogni 15 giorni una e-mail di aggiornamento. Inoltre, il 15% degli accessi totali al sito proviene da altri paesi, primo fra tutti gli USA.
Infine, e sempre per sottolineare l'importanza della farmacovigilanza, a partire dal 1 gennaio 2002, è stato promosso il progetto SIMGXFV-PHARMASEARCH, ovvero una rete di farmacovigilanza italiana dei medici di medicina generale (MMG). Il progetto, frutto di un accordo tra la SIF e la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), ha i seguenti obiettivi:

- stimolare la segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse da farmaci, attraverso la creazione di un network di medici di medicina generale che siano motivati a segnalare;
- migliorare la qualità ed il grado di completezza delle schede di segnalazione compilate;
- individuare reazioni avverse da farmaci non note e/o gravi, con particolare riguardo a quelle relative a nuovi farmaci.

Al 31 ottobre 2002 avevano aderito alla rete 207 medici, distribuiti sul territorio nazionale, i quali hanno prodotto 431 segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci, trasmesse al Ministero della Salute. Per ciascuna di dette segnalazioni ed a ciascun segnalatore, il Centro coordinatore, con sede presso l'Istituto di Farmacologia della Facoltà di Medicina e Chirurgia della Università di Messina, ha fornito una validazione della causalità ed un commento/illustrazione dell'evento registrato. A tutti i componenti della rete di medici viene, inoltre, inviato un report mensile ed un rapporto dettagliato quadrimestrale. Un rapporto dettagliato del progetto e dei risultati conseguiti nel primo semestre di attività è consultabile in internet (*http://www.farmacovigilanza.org/corsi/20020831.05/*.).
Le modalità operative di questo progetto, con un feed-back continuo e personale fra medico segnalatore e centro (impostato sull'analisi della singola segnalazione effettuata) e fra centro e intera rete dei medici segnalatori (impostato sull'analisi ed il commento di dati mensili e quadrimestrali), si stanno traducendo in una forma di *educazione permanente e personalizzata*.
Tale progetto, infine, può essere di grande utilità per le Istituzioni nell'ambito dei programmi di valutazione del rischio/ beneficio dei farmaci. Infatti, se si considera che nel 2001 il numero totale di segnalazioni di sospette reazioni avverse pervenute al Ministero della Salute è stato inferiore a 8.000, la collaborazione tra SIMG e SIF, con le sue 431 segnalazioni, contribuisce da sola a tutt'oggi (e dopo solo 10 mesi), a circa il 5% delle segnalazioni totali di reazioni avverse da farmaci nel nostro paese.

I miei più cordiali saluti e affettuosi auguri di buon Natale e di un felicissimo 2003.

Vincenzo Cuomo

LA NOSTRA RICERCA
(A CURA DI ENNIO ONGINI)

In Italia ci sono gruppi di ricerca che ottengono risultati di alta qualità, riconosciuti a livello internazionale. Con questa rubrica vogliamo portare all'attenzione alcuni esempi rappresentativi, prendendo spunto da pubblicazioni recenti.

"DALL'UNIVERSITÀ"

A. Gorio, N. Gokmeni, S. Erbayraktar, O. Yilmaz, L. Madaschi, C. Cichetti, A.M. Di Giulio, A, Cerami, M. Brines. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, *99*, 9450-9455

Ne parliamo con Alfredo Gorio, Professore Associato di Farmacologia presso il Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano.

C'è stato un notevole interesse per la vostra pubblicazione (vedi commenti su Nature Medicine di agosto). Qual è il risultato più innovativo?

Le lesioni spinali di origine traumatica (SCI) rappresentano uno dei problemi più ostici da affrontare in campo sanitario. La maggior parte dei pazienti con SCI è rappresentata da soggetti giovani e per la maggior parte di essi si prospetta una vita da disabile. SCI è prevalente nei giovani tra 15 e 29 anni (62.45% dei casi) e di sesso maschile (71%). SCI deriva per il 50% da incidenti automobilistici e motociclistici. Essendo attualmente una condizione incurabile il numero dei para- o tetraplegici da SCI è in continuo aumento. Attualmente in Italia i mielolesi sono in numero superiore ad 1 per ogni 1000 abitanti. Ormai non si può più considerare una condizione rara.
L'unica terapia attualmente disponibile e obbligatoriamente utilizzata entro poche ore dal trauma è a base di glucocorticoidi ad alte dosi. I risultati ottenuti sono però alquanto modesti e la necessità di avere a disposizione dei trattamenti più efficaci è molto sentita sia dai medici che dai pazienti stessi. Nel recente passato sono stati studiati principi attivi ad azione neuroprotettiva, ma gli studi di fase II o raramente di fase III condotti nell'uomo rivelarono che questi agenti erano caratterizzati da scarsa tollerabi-

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Vincenzo Cuomo

Consiglieri: Pier Luigi Canonico, Michele Carruba, Walter Fratta, Giovanni Gaviraghi, Mario Marchi, Carlo Riccardi, Gennaro Schettini

Segretario: Alessandro Mugelli

Past President: Giancarlo Pepeu

Sede del Segretario: Dip. di Farmacologia
Viale Pieraccini, 6 - 50139 FIRENZE
Tel.: 055-4271264 - Fax: 055-4271285
E-mail: alessandro.mugelli@unifi.it

Segreteria Organizzativa:
Viale Abruzzi, 32 - 20131 MILANO
Tel.: 02-29520311/29513303 - Fax: 02-29520179
E-mail: sifcese@comm2000.it

Comitato di redazione: Vincenzo Cuomo, Alessandro Mugelli, Francesco Rossi

Direttore responsabile: Ennio Ongini

E-mail: ongini@nicox.it

Internet site: http://farmacologiaSIF.unito.it

lità se non da una chiara tossicità nei pazienti. Nei nostri esperimenti abbiamo osservato che l'eritropoietina (EPO) promuove un notevole recupero funzionale dopo SCI e, diversamente dai vari agenti neurotrofici, viene, invece, ormai utilizzata da oltre 16 anni in pazienti anemici con ottimi risultati sia relativamente all'efficacia che per la sua tollerabilità. L'uso poco edificante dell'EPO nel doping, da parte di atleti che intendono aumentare la capacità di trasporto dell'ossigeno da parte del sangue, ne attesta ulteriormente efficacia e tollerabilità, in quanto nei giorni successivi all'assunzione questi atleti sono in grado di vincere prove sportive di grande difficoltà e durezza.

Parliamo della lesione spinale e dei modelli sperimentali disponibili.
La lesione traumatica della colonna vertebrale può danneggiare in maniera irreversibile il midollo spinale e le radici dei nervi. La lesione del midollo spinale è acuta, improvvisa, irreversibile e cambia tragicamente il corso della vita di una persona. La sua conseguenza è una plegía o paresi ai soli arti inferiori (paraplegía o paraparesi) o a tutti e quattro gli arti (tetraplegía o tetraparesi). La lesione meccanica provoca in acuto la distruzione del tessuto spinale, che viene seguita da ischemia con l'aggravamento progressivo tipico delle lesioni ischemiche. Il danno ischemico viene definito "lesione secondaria" e rappresenta il bersaglio della terapia farmacologica, in quanto si sviluppa gradualmente e raggiunge il suo apice tra le 24 e 48 ore dopo il trauma. Dopo circa sette giorni da SCI, nel sito di lesione si è formata una cavità, contenente cellule di origine ematica e fluidi, che è in contiguità con le vie ventrali motorie ineccitabili.
Il metodo classico per produrre una lesione traumatica sperimentale è stato ideato oltre 30 anni fa da Allen. Questo metodo consiste nel far cadere sul midollo spinale esposto un peso di alcuni grammi, ad es. 10 g, da una certa altezza, ad es. 10 cm. Purtroppo questo metodo è fortemente influenzato dalla forza di gravità. Noi, in collaborazione con il Politecnico di Trieste, abbiamo sviluppato un apparato (descritto in un breve articolo in appendice a questo su PNAS) comandato da un computer e regolato da un sistema elettromagnetico a feedback negativo, che elimina la componente della forza di gravità e permette che la lesione venga effettuata mediante una forza prescelta mediante il computer. Abbiamo denominato questo sistema "*UTS Impactor*". Questo apparato provoca una lesione istologicamente molto riproducibile e con curve di recupero motorio molto omogenee negli animali lesi trattati con soluzione fisiologica. Si tratta dell'apparecchiatura più sofisticata in uso per produrre SCI.

I concetti alla base della strategia terapeutica utilizzata in questo studio?
Nelle malattie neurodegenerative possiamo suddividere gli obbiettivi terapeutici idealmente raggiungibili in due aree:
- blocco del processo degenerativo;
- riformazione delle connessioni nervose attraverso la rigenerazione diretta dei neuroni lesi o di quella collaterale da parte dei neuroni sani sopravvissuti, con o senza utilizzo di ponti costituiti da trapianti cellulari (neuroni embrionali, nervi periferici o le più recentemente introdotte cellule staminali).

Nel secondo caso, a livello spinale è stato osservato che la rigenerazione cessa sempre quando gli assoni arrivano alla barriera cicatriziale. Anche l'utilizzo di trapianti non ha permesso di superare questo scoglio e non vi è stato alcun recupero funzionale significativo. Questo è stato osservato sia nell'animale che, in alcuni casi, nell'uomo.
Sicuramente più interessante è il primo tipo di obbiettivo, che ad esempio nella seconda parte degli anni '80 e primi anni '90 ha dato grande impulso alla ricerca sugli antagonisti recettoriali degli aminoacidi eccitatori, sugli inibitori della iNOS, sui fattori neurotrofici, e su altri agenti. Per vari motivi questo sforzo intenso non ha dato risultati positivi.
L'obbiettivo farmacologico del nostro studio appartiene a questo tipo ed, in particolare, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sul recupero dell'eccitabilità degli assoni discendenti sopravvissuti alla lesione. Con l'intervento sulla lesione secondaria si dovrebbe contenere il danno alla funzionalità assonale, permettendo il recupero dell'eccitabilità degli assoni sopravvissuti.

Perché avete scelto EPO?
EPO ed il suo recettore (EPO-R) vengono prodotti nel cervello dai neuroni e dalla glia, ed il fatto che a livello renale la sintesi di EPO venga attivata dall'ipossia ha portato ad ipotizzare che anche a livello cerebrale la sua produzione fosse regolata da una variazione nella tensione dell'ossigeno tissutale. L'azione di EPO poteva essere di natura anti-ischemica. Poiché, come ho spiegato sopra, SCI provoca un danno riconducibile, nella sua fase tardiva, ad un insulto ischemico, l'uso di EPO risultava pertanto plausibile.
In seguito alla lesione traumatica si osservano una regolazione aberrante del flusso arterioso, vasospasmo, stasi venosa ed edema, che riducono la perfusione arteriosa. I nostri studi preliminari avevano mostrato che i vasi delle vie mieliniche ventrali del midollo spinale erano ricchi in EPO-R, e quindi era ipotizzabile un'azione di regolazione del microcircolo che sarebbe risultata utile dopo SCI. Questa azione di normalizzazione del flusso ematico da parte di EPO era stata osservata a livello cerebrale in seguito ad emorragia subaracnoidea.

Come avete somministrato EPO e quali risultati avete osservato?
La lesione con "*UTS Impactor*" è stata effettuata nei ratti applicando sul midollo esposto la forza di 1 Newton. EPO è stata somministrata per via intraperitoneale a dosi crescenti da 500 a 5000 unità/kg; il trattamento è stato effettuato 24 ore prima di SCI e protratto per i successivi 6 giorni, oppure con singola iniezione 30 minuti dopo SCI. Bisogna considerare che la biodisponibilità di EPO fornita attraverso questa via di somministrazione è di gran lunga inferiore a quella endovenosa utilizzata nella terapia dell'anemia, in cui i dosaggi usati sono ovviamente più bassi. I risultati sul recupero funzionale e sulla preservazione tissutale sono stati molto importanti con entrambi i tipi di trattamento. L'analisi morfologica ha mostrato che al sito di lesione le vie mieliniche ventrali sono preservate e che la dimensione della cavità è significativamente ridotta; inoltre abbiamo dimostrato che EPO previene completamente l'apoptosi degli oligodendrociti, che si manifesta tra il terzo ed il ventottesimo giorno da SCI.
Il recupero funzionale degli arti è stato osservato per mezzo di un test di locomozione che viene valutato secondo una scala internazionale chiamata "*BBB Ohio Scale*" e per mezzo del test del nuoto. Nel primo caso il ratto SCI viene posto su un piano e viene osservata la capacità di muovere gli arti posteriori (livello 0 in presenza di paralisi a 21 in presenza di recupero completo). Il trattamento con EPO permette di recuperare fino a 18 punti con la mono-somministrazione effettuata 30 minuti dopo SCI contro un valore di 9 nel gruppo di controllo. Nei trattamenti della durata di 7 giorni l'analisi comportamentale è stata terminata 7 giorni dopo SCI; in questo caso il recupero è risultato pari a 9 punti, contro i 2 del controllo. I dati mostrano come l'effetto di EPO si sviluppi nei primi 7 giorni.
Il test del nuoto ha evidenziato un recupero di circa il 50% del coordinamento motorio delle zampe posteriori già a 4 giorni dalla lesione, mentre gli animali trattati con soluzione fisiologica sono ancora a livello 0. Il galleggiamento nell'acqua permette di valutare meglio il recupero del controllo nervoso sul movimento degli arti, ed in questo caso rivela chiaramente che l'attività di EPO si estrinseca acutamente attraverso una preservazione della funzionalità degli assoni discendenti della sostanza bianca della parte ventrale del midollo spinale.

Qual è il meccanismo d'azione di EPO?
A monte abbiamo suggerito che probabilmente EPO agisce a livello del microcircolo spinale, stabilizzando il flusso spinale dopo SCI come osservato dopo emorragia subaracnoidea. La nostra osservazione che i vasi della sostanza bianca spinale siano molto ricchi in EPO-R sono chiaramente a sostegno di questa ipotesi. Altri dati suggeriscono che EPO possa regolare l'espressione e l'attività di NFkB, che sono fortemente aumentate durante i primi 7 giorni dopo SCI. Questo è il periodo in cui EPO esercita il suo effetto. Chiaramente, però, sono necessari ulteriori valutazioni sperimentali sia per comprendere il meccanismo d'azione molecolare e cellulare di EPO che per determinare i tempi di somministrazione per una eventuale applicazione nell'uomo. Infatti sia a livello nazionale che internazionale sono in preparazione alcuni studi pilota su pazienti traumatizzati con lesione spinale SCI.

"DALL'INDUSTRIA"

C'è il luogo comune che in Italia si faccia poca ricerca farmaceutica. In parte è vero, soprattutto se ci si confronta con i Paesi di riferimento; tuttavia, ci sono realtà interessanti, dove laureati in discipline biomediche fanno ricerca di primo livello. Con questo breve resoconto vogliamo segnalare un esempio significativo.

BIOXELL

La storia
BioXell è una società farmaceutica dedicata alla ricerca ed allo sviluppo di farmaci innovativi in campo immunologico e nel settore delle malattie infiammatorie croniche.
Nata da uno *spin-off* di Roche Milano Ricerche – il centro ricerche di Roche in Italia – su iniziativa di Francesco Sinigaglia (CEO) e Luciano Adorini (CSO), BioXell ha iniziato la sua attività nel gennaio 2002.
Nel marzo 2002, BioXell ha ottenuto finanziamenti per 22.7 milioni di Euro da un gruppo di *venture capital* internazionali: *MPM Capital*, *Index Ventures* e *Life Sciences Partners*. Accanto alle quote di partecipazione di questi ultimi, a quelle dei fondatori e dei dipendenti, Roche mantiene una partecipazione nella Società, con il 17% del capitale azionario. L'ottenimento di un finanziamento iniziale così importante è un chiaro riconoscimento della qualità dei programmi di ricerca e della strategia di BioXell. Ci sono quindi le condizioni necessarie per una rapida crescita legata alle due piattaforme tecnologiche disponibili oltre che allo sviluppo dei prodotti già in fase di sperimentazione sull'uomo.

Ne parliamo con il Dr. Francesco Sinigaglia, Amministratore Delegato di BioXell.

Linee di Ricerca
Il sistema immunitario è il principale meccanismo di difesa biologico, capace di riconoscere sostanze estranee e difendere l'organismo da agenti esterni, quali batteri e virus, che possono causare malattie. Tuttavia, la complessità del sistema immunitario può dare luogo, in alcuni casi, a risposte non appropriate che portano a condizioni di infiammazione cronica (malattie autoimmuni) o acuta (shock settico, allergie).
I ricercatori di BioXell hanno una profonda conoscenza dei vari aspetti dell'immunoregolazione e hanno maturato una lunga esperienza nello sviluppo di strategie che consentano la modulazione del sistema immunitario con particolare riferimento al ruolo delle cellule dendritiche e delle cellule T, così come ai meccanismi di *cell trafficking*.
Queste competenze si sono tradotte in una *pipeline* di prodotti, piccole molecole di sintesi e composti di biologia molecolare, candidati allo sviluppo nel campo delle malattie autoimmuni, delle allergie e del rigetto da trapianto.
Nel contempo, al fine di ampliare il campo di applicazione della propria tecnologia, BioXell prevede di avviare nuove collaborazioni con altri partner industriali che si aggiungeranno all'importante accordo di collaborazione esclusiva recentemente raggiunto con TaiGen Biotechnology, società biotecnologica con sede a Taiwan.

Progetti in ricerca e sviluppo
BioXell è impegnata nella ricerca e sviluppo di due importanti piattaforme tecnologiche.
Piattaforma degli Analoghi della Vitamina D3.
Gli analoghi della vitamina D3 sono molecole, simili ad ormoni, con una attività fondamentale nella modulazione della risposta immunitaria e nel controllo della proliferazione cellulare. BioXell sta utilizzando gli analoghi della vitamina D3 per creare composti in grado di trattare malattie autoimmuni, come la psoriasi, e altre condizioni patologiche, quali l'ipertrofia prostatica benigna e l'iperparatiroidismo secondario.

Piattaforma Immunologia. TREMs (*Triggering Receptors Expressed on Myeloid cells*): sono recettori che hanno un ruolo importante in numerose condizioni infiammatorie, quali shock settico e asma. Ad oggi BioXell ha sviluppato un recettore TREM solubile per il trattamento dello shock settico. GCPRs (*G-Protein Coupled Receptors*): si tratta di recettori localizzati sulla superficie cellulare di molti tessuti con un ruolo importante in vari meccanismi biologici alla base delle malattie infiammatorie. Questi recettori forniscono degli eccellenti bersagli molecolari per lo sviluppo di nuovi principi attivi anche in considerazione del fatto che molti farmaci, già oggi utilizzati, agiscono inibendo o attivando uno o più di essi. *Chemokine Receptors*: sempre nell'ambito dell'attività di ricerca nell'area dell'infiammazione, è stata scoperta un'espressione selettiva di *chemokine receptors* da parte di alcuni tipi di cellule del sistema immunitario. Si ipotizza che antagonisti di questi recettori possano essere efficaci nel trattamento di specifiche disfunzioni immunitarie, evitando gli effetti collaterali delle attuali terapie immunosoppressive.

Nei programmi di sviluppo clinico ci sono invece i seguenti prodotti:
BXL-628: per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna (BPH). In Fase II entro la fine dell'anno.
BXL-353 e BXL-490: per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (HPT), uno stato di ipersecrezione compensatoria dell'ormone paratiroideo, generalmente causato da disfunzioni renali croniche. Entrambi i composti sono in corso di valutazione per poter iniziare la Fase I di sperimentazione clinica.

Le collaborazioni.
BioXell ha già avviato un interessante *network* di collaborazioni accademiche, tra le quali: Washington University-Saint Louis, University of Arkansas, Università di Zurigo, Università degli Studi di Milano, Firenze, Modena.
Grazie ad un accordo con Roche, BioXell ha ottenuto più di 200 composti analoghi della vitamina D3, l'accesso agli oltre 700.000 principi attivi della libreria di molecole Roche e la relativa attività di *screening*, insieme all'utilizzo di alcuni laboratori di ricerca negli USA e di altre infrastrutture.
Recentemente BioXell ha annunciato un accordo di collaborazione esclusiva con TaiGen Biotechnology Co. La collaborazione ha come oggetto la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di agire come modulatori dei recettori GPCR per la cura di malattie infiammatorie croniche. Bioxell è responsabile di identificare i nuovi recettori GPCR e di testarli su diversi modelli biologici, mentre TaiGen effettua lo screening dei recettori utilizzando le proprie librerie di composti e identifica i composti attivi ricorrendo a una tecnologia innovativa denominata CART (*Constitutively Activated Receptor Technology*), procedendo infine alla loro ottimizzazione. Sia lo sviluppo pre-clinico che quello clinico di questi composti verrà condotto congiuntamente da TaiGen e BioXell.
La collaborazione con TaiGen apre una prospettiva importante per l'attività di ricerca e sviluppo di BioXell, per tre motivi. Da un lato, grazie alla collaborazione esistente tra TaiGen e Arena Pharmaceuticals, BioXell ha accesso agli oltre 700 recettori GPCR della banca dati di Arena; attraverso l'utilizzo della piattaforma tecnologica CART, BioXell è in grado di identificare direttamente composti capaci di attivare o inibire l'attività dei recettori GPCR. Infine, l'esperienza specifica di TaiGen, nel settore della chimica farmaceutica, consolida i programmi di BioXell per lo sviluppo di nuovi farmaci nel campo dell'infiammazione.

Il Centro Ricerche in Italia e la affiliata negli USA.
BioXell occupa gli spazi già di Roche Milano Ricerche, presso il Parco Scientifico San Raffaele di Milano dove, sino dal 1992, erano stati allestiti laboratori di immunologia, biologia molecolare, farmacologia. Un contesto sicuramente stimolante per le molteplici interazioni scientifiche e tecnologiche con i gruppi di ricerca accademica e industriale che operano all'interno del DiBiT, e per la vicinanza di esperienze cliniche dello stesso ospedale San Raffaele.
Le attività di *medicinal chemistry* sono invece affidate alla affiliata americana BioXell Inc, con sede a Nutley- New Jersey, sotto la responsabilità di Milan Uskokovic, un'autorità internazionale nel campo della chimica della vitamina D.
BioXell è sicuramente un interessante esempio di valorizzazione di un gruppo di eccellenza in ricerca. Il distacco da un complesso farmaceutico multinazionale consentirà ai ricercatori di confrontarsi, sfruttando le proprie competenze e risultati, con un contesto internazionale molto competitivo. Una sfida difficile ma interessante per una *biotech company* "made in Italy".

NOTIZIE DALL'UNIVERSITÀ
(A CURA DI FRANCESCO ROSSI)

Scuole di Specializzazione
In data 13 novembre 2002 il MIUR ha autorizzato i Rettori di tutte le Università ad avviare le procedure concorsuali per l'ammissione dei medici alle Scuole di Specializzazione per l'anno accademico 2002/2003. Nella stessa nota si precisa che a causa delle attuali difficoltà finanziarie, il numero dei posti potrà subire contrazioni e che, pertanto, non è ancora possibile prevedere il numero dei posti che verranno assegnati alle singole Scuole.
Altro aspetto importante nella nota è la precisazione che, a seguito della decisione della Corte Costituzionale, non è possibile prevedere il divieto di accedere ad altra specializzazione per i medici che ne siano già in possesso.

Procedure di Valutazione Comparativa
Le votazioni per la formazione delle commissioni giudicatrici delle procedure di valutazione comparativa della IV sessione 2002 si terranno dal 27 gennaio 2003 al 5 febbraio 2003.
La comunicazione del membro designato dovrà avvenire entro il 6 dicembre 2002.

FARMACOLOGIA CLINICA
(A CURA DI MARIO TACCA)

Seminario Nazionale di Farmacogenetica
Nei giorni 28 e 29 ottobre si è tenuto a Pisa il Seminario Nazionale di Farmacogenetica, che ha rappresentato un importante aggiornamento sui temi della genetica applicata alla ricerca di nuovi farmaci ed alla personalizzazione delle terapie farmacologiche nelle maggiori patologie umane.
Dalle relazioni sono emersi stimolanti contributi che la farmacogenetica offre allo studio delle reazioni avverse o della resistenza ai farmaci. Nella sua lettura introduttiva il Prof. Pignatti, dell'Università di Verona, ha discusso la possibilità di prevedere l'efficacia di una terapia farmacologica mediante test di suscettibilità genetica il cui sviluppo e perfezionamento è stato reso possibile grazie al progresso delle tecniche di biologia molecolare, illustrate dal Prof. Barale, dell'Università di Pisa. Il Dott. Recchia, della GlaxoSmithKline di Verona, ha sottolineato le sfide che la farmacogenomica offre nel processo di identificazione di nuovi bersagli farmacologici per lo sviluppo di terapie specifiche, e il ruolo protagonista dell'industria farmaceutica nello sviluppo di questa disciplina. In tale direzione si svolgono gli studi sulla genetica dei canali del calcio o sui polimorfismi dei canali del sodio che hanno stabilito promettenti relazioni con malattie quali l'emicrania o l'epilessia, come hanno illustrato il Prof. Geppetti e il Prof. Perucca.
La Prof.ssa Del Zompo ha dimostrato invece l'importanza dei fattori genetici come causa di variabilità nella risposta al trattamento con farmaci antipsicotici. Gli originali studi del Prof. Bianchi, nefrologo dell'Università San Raffaele di Milano, hanno evidenziato che la risposta ai farmaci diuretici nel trattamento dell'ipertensione dipende dal profilo genico del paziente ed in particolare dal polimorfismo genetico dell'adducina. La Dott.ssa Pirazzoli, genetista clinica della GlaxoSmithKline, ha affrontato il problema della crescente variabilità e della resistenza nelle risposte ai farmaci anti-asmatici, principalmente antileucotrienici e beta-agonisti sia nei pazienti pediatrici che adulti.
Il Prof. Mallet, dell'Hôpital de La Pitiè Salpétrière di Parigi, nella sua lezione magistrale ha sottolineato il ruolo strategico di geni candidati, studiati in modelli preclinici, al fine di individuare nuovi bersagli biologici per elaborare protocolli di terapia genica. Il Prof. Corsini, del Dipartimento di Scienze Farmacologiche Università di Milano, ha invece sottolineato le caratteristiche dei polimorfismi genetici coinvolti nella variabilità della risposta alle statine nei pazienti ipercolesterolemici, mentre il Prof. Danesi ha presentato una vasta rassegna sulla farmacogenetica applicata alla terapia oncologica che ha permesso di identificare i determinanti della risposta e della tossicità della terapia con farmaci antineoplastici.
L'importanza della farmacogenetica nello studio delle reazioni avverse ai farmaci è stata brillantemente sostenuta dal Prof. Caputi, che l'ha collegata ai polimorfismi dei sistemi di trasporto e degli enzimi del metabolismo dei farmaci. Infine, il Prof. Del Tacca ha discusso le profonde implicazioni di ordine scientifico, etico e normativo sul disegno dei protocolli di sperimentazione farmacogenetica, i criteri di esclusione, la selezione e stratificazione dei pazienti da inserire negli studi clinici, e l'urgenza di linee guida in grado di risolvere i problemi legati alla privacy, nonché alla conservazione e utilizzazione del campione genetico.

Corso di aggiornamento sulla Farmacovigilanza
Il 20 e 27 ottobre scorsi si è svolto a Forte dei Marmi un Corso di aggiornamento sulla Farmacovigilanza, promosso dalla SIF clinica e organizzato dai Farmacisti delle Associazioni Titolari di Farmacia delle Province di Pisa, Lucca e Massa Carrara. Il Corso, al quale sono intervenuti oltre 700 partecipanti, divisi in due giornate di studio, è stato articolato in due sessioni. La prima relazione del Prof. Caputi "Il farmacista, la farmacovigilanza e i problemi emergenti" ha compiuto un'interessante analisi dei comportamenti dei medici e dei farmacisti di vari paesi europei nella segnalazione delle reazioni avverse. Sono poi intervenuti il Prof. Del Tacca, che ha trattato il tema "Reazioni avverse ai farmaci: esempi e meccanismi", e il Prof. Blandizzi che ha affrontato le problematiche relative alla "Vigilanza sui farmaci da banco". La seconda parte del Corso, a carattere teorico-pratico, è stata coordinata dai Dottori Franceschi e Tuccori, borsisti SIF-Farmindustria presso la Divisione di Farmacologia e Chemioterapia dell'Università di Pisa, che hanno illustrato le procedure relative alla compilazione della scheda per la segnalazione delle relazioni avverse ai farmaci e i contenuti di alcuni siti Internet dedicati alla Farmacovigilanza.

Collaborazione con la Regione Toscana per l'attività di Farmacovigilanza
La SIF clinica è stata invitata dalla Regione Toscana a collaborare alla realizzazione di un sistema di raccolta, segnalazione e valutazione delle reazioni avverse ai farmaci sul territorio toscano. Tali attività si inseriscono in un piano regionale, al quale partecipano anche le Università di Firenze e Siena.
Il piano regionale prevede la costituzione di una Commissione per approfondire i temi seguenti:
- valutazione delle segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci raccolte dal Ministero, dalle Regioni e dai centri periferici;
- attivazione di corsi di formazione continua rivolti a medici e farmacisti su temi inerenti la Farmacovigilanza e il corretto uso dei farmaci.

Corso di formazione sulla Sperimentazione clinica dei Farmaci per medici di Medicina Generale e pediatri di libera scelta
La sezione clinica ha partecipato ai lavori di una commissione tecnica, nominata dalla Regione Toscana, per programmare i contenuti e l'organizzazione di corsi di formazione alla Sperimentazione Clinica per Medici Generalisti e Pediatri di Libera Scelta. Della Commissione hanno fatto parte tre farmacologi, i Proff. Del Tacca, Mugelli e Tagliamonte, due medici di Medicina Generale, Dott. Bigazzi e Dott. Puliti, un pediatra di libera scelta, Dott. Becherucci e altri funzionari del S.S.N.
Dopo varie riunioni è stato concordato il programma del corso che si svolgerà in 3 giorni, 6 sezioni di 6 ore ciascuna, per 30 medici. I farmacologi saranno chiamati a trattare vari argomenti, quali: "Evoluzione e ruolo della farmaco-

Questa volta vi segnaliamo

Un importante appuntamento per i farmacologi nel 2003: XXXI Congresso della SIF
Tullio Giraldi (Università di Trieste) e Andrea Nistri (Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati - SISSA - Trieste)

Il 31° Congresso della Società Italiana di Farmacologia si svolgerà a Trieste il 26-29 giugno 2003 presso il palazzo dei congressi della Stazione Marittima nel centro storico della città'.
Tra gli obiettivi del Congresso vi è certamente quello di offrire ai Soci della SIF la consueta opportunità di riunirsi, di partecipare attivamente alle varie iniziative della SIF, di fare un consuntivo delle attività' pregresse e di pianificare per il futuro durante l'Assemblea Sociale. Nel 2003 l'Assemblea sociale avrà una valenza particolare, in quanto elettiva per le cariche previste dallo Statuto, ed in quanto alcuni dei componenti del Consiglio Direttivo, ed il Presidente stesso, non sono ulteriormente rieleggibili.
Ulteriori obiettivi del Congresso sono ovviamente di natura propriamente scientifica, e si riflettono nelle modalità organizzative. Esse prevedono principalmente una serie di mini-simposi su temi di grande attualità e rilevanza, svolti da esperti dei vari argomenti. Accanto a questi temi predeterminati, illustrati da Soci della SIF oltre che da specialisti esterni alla Società, ampio spazio verrà dato ad argomenti di altrettanta importanza ed attualità da presentarsi come comunicazioni dei Soci, sia sotto forma preferenzialmente di poster che di presentazioni orali. In tal senso verrà stimolata la partecipazione dei Soci più giovani, ed in particolare di quelli non strutturati, sia in termini di incoraggiamento per la presentazione dei loro contributi scientifici che della loro iscrizione gratuita ai lavori.
In tal modo gli organizzatori locali auspicano di realizzare occasioni molto positive per la qualità scientifica della vita della SIF, e confidano che Trieste possa rappresentare una sede scientificamente adeguata e gradita sul piano dell'ospitalità che tutta la città offrirà, certamente al più alto livello, ai propri ospiti.

logia clinica", "Fasi cliniche di sviluppo di un farmaco", "Rapporto tra ricerca farmacologica e persona umana", "Giudizio di notorietà", "Consenso informato", "Farmacovigilanza relativa agli studi clinici".

Sono previsti 7 corsi, che si svolgeranno a partire dal mese di marzo 2003.
Per altre informazioni è a disposizione il Dott. Menchini; e-mail: *m.menchini@mail.regione.toscana.it*

Varie
Il direttivo della SIF clinica ha incaricato due colleghi, i Proff. Caputi e Geppetti, a far parte per 4 anni, da giugno 2003 a giugno 2007, del *Council dell'European Association of Clinical Pharmacology and Therapeutics* (EACPT).

Il direttivo ha preso visione del D.M. 5 settembre 2002 sulle equipollenze nelle tabelle dei Servizi che sembrano sacrificare i farmacologi a favore dei patologi clinici. Il Prof. Del Tacca e il Dott. Zuccaro hanno chiesto un appuntamento al Prof. Silano per discutere, entro novembre, la questione. Anche la SIF sarà investita del problema.

FINANZIAMENTO ALLA RICERCA (A CURA DI TECNOFARMACI)

Unione Europea – VI Programma Quadro 2002-2006
L'11 novembre il commissario europeo per la Ricerca, Philippe Busquin, ha inaugurato a Bruxelles la conferenza di tre giorni per il lancio del sesto programma quadro (6PQ).
La manifestazione ha attirato oltre 8.500 persone di 61 paesi che hanno partecipato alle sessioni plenari ed informative gestite dalla Commissione e dagli stessi partecipanti.
Fra il 2002-2006, il 6PQ metterà a disposizione 17,5 miliardi di euro per sostenere progetti in specifici settori strategici e favorire la creazione dello Spazio Europeo della Ricerca, definito dal commissario Busquin il mercato interno della conoscenza e della scienza.
Il 6PQ prevede nuovi strumenti come le Reti di Eccellenza e i Progetti Integrati, concepiti per rafforzare la cooperazione e il coordinamento transnazionali e contribuire alla creazione di un Mercato interno della ricerca europea.

Le azioni si incentreranno su sette aree tematiche prioritarie. L'area "*Scienze della vita, genomica e biotecnologie per la salute*", cui è destinato un budget di 2,3 miliardi di euro (15% riservato alle Piccole Medie Imprese - PMI), avrà come obiettivo il miglioramento della qualità della vita, attraverso l'applicazione delle conoscenze derivanti dalla decodificazione del genoma degli organismi viventi.
I primi bandi verranno pubblicati il prossimo 17 dicembre e saranno disponibili sul sito: http://www.cordis.lu/fp6/

Per ulteriori informazioni si rimanda a: *tecnofarmaci@tecnofarmaci.it*

IN BREVE

Sportello Lavoro della SIF. E' uno strumento di grande interesse sia per giovani laureandi/laureati in cerca di opportunità lavorative sia per le aziende che ricercano personale. Per ulteriori informazioni rivolgersi alla segreteria SIF o consultare il sito web della SIF *http://farmacologia-sif.unito.it*
Finanziamento per progetti di ricerca innovativi. Il gruppo Zambon ha lanciato un'iniziativa interessante, denominata "Z-CUBE". Saranno finanziati 10 progetti per *start-up* all'anno, ognuno per un valore di 100.000 Euro e l'iniziativa continuerà per sei anni per un totale di 60 progetti. In pratica saranno finanziate iniziative di *start-up*, nel settore farmaceutico/biotech, alle quali sarà inoltre fornito un supporto per la preparazione del *business plan*. In cambio Zambon manterrà alcuni diritti di sfruttamento industriale del risultato di tale sviluppo. Sarà data preferenza a progetti per nuove terapie nel campo dell'infiammazione, dell'immunologia e delle malattie infettive. Per ulteriori informazioni *www.z-cube.it* oppure contattare il Dr. Paolo Ferlenga e-mail: *pierpaolo.ferlenga@z-cube.it*
Farmacologia Clinica: tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche. La SIF ha richiesto la revisione del suddetto tariffario al fine di includere le prestazioni dei Servizi e/o Istituti di Farmacologia Clinica che rientrano tra gli obiettivi del Piano Nazionale Sanitario. Per ulteriori informazioni consultare il sito web della SIF *http://farmacologiasif.unito.it*
Nuova Cattedra di Farmacologia Clinica: Segnaliamo che dal 1 novembre 2002 il Prof. Pierangelo Geppetti è stato chiamato a ricoprire, come professore straordinario, la cattedra di Farmacologia Clinica della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Firenze. Il Prof. Geppetti pur collaborando strettamente con i colleghi del Dipartimento di Farmacologia nelle varie iniziative didattiche e di ricerca, dati gli impegni clinico assistenziali, afferirà al Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica dell'Università di Firenze. Per l'ulteriore sviluppo della disciplina ci sembra rilevante segnalare l'importanza che colleghi Farmacologi Clinici ricoprano direttamente incarichi clinici, ed ove opportuno, facciano parte di dipartimenti sostanzialmente deputati a svolgere compiti clinici.
Nomina. La Prof.sa Elena Cattaneo del Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Facoltà di Farmacia, Università di Milano, ha ricevuto la nomina da parte del MIUR come Rappresentante Nazionale per la Ricerca sulle Biotecnologie e la Genomica (Area prioritaria 1), presso la Comunità Europea (VI Programma Quadro 2002-2006).

Elenco dei coordinatori nazionali dei progetti di ricerca di rilevante interesse nazionale finanziati nel 2002 (PRIN)
Area 05 – Scienze Biologiche: Cirino Giuseppe (Napoli); Clementi Francesco (Milano); Cuomo Vincenzo (Roma "La Sapienza"); Di Ilio Carmine (Chieti); Fratta Walter (Cagliari); Maggi Adriana (Milano); Malgaroli Antonio (S. Raffaele Milano); Martinotti Enrica (Pisa); Melchiorri Pietro (Roma "La Sapienza"); Meldolesi Jacopo (S. Raffaele Milano); Moroni Flavio (Firenze); Parenti Marco (Milano-Bicocca); Regoli Domenico (Ferrara); Tonini Marcello (Pavia).
Area 06 – Scienze Mediche: Abbracchio Mariapia (Milano); Parente Luca (Salerno)

PREMI E BORSE DI STUDIO

Contributo viaggio. Per laureati da non più di 6 anni, non strutturati, che vogliono soggiornare presso laboratori esteri, per brevi periodi. Le richieste possono essere ripetute, purchè sia intercorso un periodo di 2 anni. Le domande vanno inviate alla Segreteria della SIF, entro il **30 giugno** e il **31 dicembre** di ciascun anno. Per ulteriori informazioni rivolgersi alla segreteria SIF.

ASSEMBLEA STRAORDINARIA DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

L'Assemblea avrà luogo a Roma, Aula C, Dip. Fisiologia Umana e Farmacologia, Università "La Sapienza", giovedì 16 gennaio alle 21.00 in prima convocazione e **venerdì 17 gennaio alle 14.00** in seconda convocazione con seguente ordine del giorno:
1. Comunicazioni del Presidente
2. Elezione dei Componenti del Comitato di Nomina (numero 2)
3. Centro Studi della SIF
4. Ammissione Nuovi Soci
5. Varie ed eventuali

CONGRESSI E CORSI DI FARMACOLOGIA

- 12-14 febbraio 2003, Lunteren (Olanda). **II Joint meeting of the Italian and Dutch Pharmacological Societies.**
  Per ulteriori informazioni contattare:
  Segreteria SIF: *sifcese@comm2000.it*
- 24-28 giugno 2003, Istanbul (Turchia). **6th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT)**
  Per ulteriori informazioni contattare:
  Prof. C. Tulunay (Tulunay@dialup.ankara.edu.tr)
- 26-29 giugno 2003, Trieste. **31° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia**.
  Per ulteriori informazioni contattare:
  Segreteria scientifica: *SIF2003@units.it*

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA
Viale Abruzzi, 32 - 20131 MILANO
Pubblicazione iscritta nel Registro Stampa - Tribunale di Milano in data 20/09/1997 - N° 528
Lettera della SIF