

# Quaderni

della SIF

Periodico della Società Italiana di Farmacologia - fondata nel 1939 - ANNO III n. 10 - giugno 2007

Riconosciuto con D.M. del MURST del 02/01/1996 - Iscritta Prefettura di Milano n. 467 pag. 722 vol. 2°

## Grazie, a tutti

Questo numero sarà distribuito al congresso nazionale di Cagliari dove si terrà anche l'assemblea dei soci SIF. Pertanto prima di procedere alla consueta presentazione del giornale, sicura di interpretare il volere di tutti gli iscritti, desidero ringraziare il Prof. Giovanni Biggio che lascerà la presidenza della SIF dopo aver svolto un egregio e prezioso lavoro per la tutela dei giovani ricercatori senza dimenticare il resto del lavoro fatto per tener alto il nome della Farmacologia. Compito che non avrebbe potuto svolgere senza l'aiuto fattivo e puntuale di tutto il Consiglio Direttivo. In ottemperanza alle norme statutarie, i Proff. Roberto Fantozzi, Mario del Tacca, Teresita Mazzei non potranno essere rieletti a Cagliari; anche a questi colleghi, a nome di tutti i farmacologi italiani desidero esprimere un sentito ringraziamento per il lavoro dedicato alla crescita della nostra Società. Un esempio del lavoro svolto dal Consiglio Direttivo apre il nostro giornale ed esattamente il documento sui biosimilari dove si affrontano tematiche di grande attualità arrivando anche a conclusioni originali. Il giornale poi affronta un altro argomento caldo anzi caldissimo, anche in considerazione del nuovo regolamento per l'arruolamento dei ricercatori proposto dal MIUR, con l'articolo del Prof. Carlo Patrono, che con gran-

de onestà intellettuale affronta la problematica evidenziando le possibili zone d'ombra relative alla semplice applicazione dell'impact factor e alle pratiche della inappropriata authorship dei lavori, incluso i cosiddetti autori "ospiti" e gli autori "fantasma".

Il giornale prosegue con una magistrale lezione del Prof. Riccardi sul TNF-alfa e sui farmaci correlati che dire se non sottolineare che la grande apparente semplicità dell'articolo racchiude una grande sapienza. La Prof. Di Luca ci parla poi dell'Italian Brain Council una nuova organizzazione dove convergono tutti coloro che si occupano di neuroscienze, fortemente voluta dal Consiglio Direttivo uscente. Si prosegue, poi, con report su un convegno monotematico SIF su una delle pandemie del 3° millennio (obesità) organizzato dal Prof. Vincenzo Cuomo e dalla Dr.ssa Silvana Gaetani; segue l'illustrazione di un corso di aggiornamento sugli antipsicotici organizzato a Messina dalla Sezione di Farmacologia Clinica della SIF in collaborazione con la Scuola di Specializzazione in Farmacologia dell'Università di Messina, diretta dal Prof. Edoardo Spina. Infine, le notizie sulla fondazione DEI che illustrano le ultime iniziative e che preannunciano le dimissioni del Presidente e del Consiglio al Congresso di Cagliari. Infine, sempre a nome di tutti noi,

auguriamo al nuovo presidente, Prof. Achille Patrizio Caputi, buon lavoro, nella certezza che anche sotto la sua presidenza continueremo a crescere e che la Società si aprirà anche a nuovi orizzonti.

*Flavia Franconi*

<b>Grazie, a tutti</b> <i>Flavia Franconi</i>	1
<b>Biosimilari. Opportunità e Problematiche</b> <i>Position Paper del Consiglio Direttivo della SIF</i>	2
<b>A Proposito di Valutazione dei Ricercatori</b> <i>Carlo Patrono</i>	6
<b>I Farmaci Anti-Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></b> <i>Carlo Riccardi</i>	7
<b>La Creazione di Italian Brain Council: il Ruolo Propulsore della Farmacologia Italiana</b> <i>Monica Di Luca</i>	12
<b>Convegno Monotematico SIF Behavioral and Metabolic Aspects of Obesity and Eating Disorders</b> <i>Silvana Gaetani e Vincenzo Cuomo</i>	13
<b>La Prescrizione Razionale degli Antipsicotici</b> <i>Edoardo Spina e Giampaolo Velo</i>	16
<b>SANIT (Roma 18-21 Aprile 2007)</b> <i>Flavia Franconi</i>	17
<b>Notizie dalla Fondazione DEI</b> <i>Alessandro Mugelli e Pierangelo Geppetti</i>	18
<b>Notizie dai Comitati Etici</b> <i>Renato Bernardini</i>	19

# Biosimilari.

## Opportunità e problematiche

Position Paper del Consiglio Direttivo della SIF

Tra i problemi più difficili da risolvere in termini assoluti, con i quali il sistema farmaceutico è tenuto a confrontarsi urgentemente, è la regolamentazione dell'immissione in commercio dei farmaci biotecnologici simili a quelli già presenti ma non più coperti da copertura brevettuale. Infatti, la prima generazione di farmaci biotecnologici si sta rapidamente avvicinando alla scadenza brevettuale, o l'ha già superata, e malgrado ciò l'emanazione di norme *ad hoc* per l'immissione in commercio di questi farmaci è ancora *in fieri*.

Intanto, la denominazione di questi farmaci biotecnologici "generici" è già controversa. Molti nomi sono stati proposti, tra i quali biogenerico, *second entry biological*, *subsequent entry biological*, prodotto biologico non brevettato, *follow-on biologic*. Per i motivi che saranno esposti in seguito, e principalmente per l'impossibilità di ricreare un farmaco biotecnologico identico in due ambienti diversi, crediamo che il termine **biosimilare**, adottato appositamente dalla *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA), sia il più appropriato e sarà pertanto utilizzato in questo documento.

Tra i primi prodotti biotecnologici immessi nel mercato agli inizi degli anni '80 vi sono stati l'insulina ricombinante, l'ormone della crescita umano, il GCSF (granulocyte colony-stimulating factor), e l'eritropoietina. Da allora sono stati registrati e commercializzati più di 150 prodotti tra Europa, Nord America, Giappone e Austra-

lia (1). Inoltre, un vasto numero di altri prodotti biotecnologici è in fase di registrazione o sviluppo clinico, rafforzando l'idea che questi prodotti rappresenteranno una quota significativa del mercato farmaceutico del prossimo futuro (1). È quindi ovvio che le linee guida regolatorie che saranno utilizzate per la prima generazione di biosimilari avranno forti ed immediate ricadute su molti altri prodotti biofarmaceutici che progressivamente vedranno esaurite le loro protezioni brevettuali (2).

Prima di inoltrarci nella disamina delle linee guida in corso di emanazione da parte dell'EMA, è opportuno sottolineare i motivi tecnico-scientifici per i quali da parte delle autorità regolatorie non è ritenuta applicabile ai biosimilari la legislazione vigente per i farmaci generici, o, in altre parole, quali sono le differenze sostanziali tra queste due classi di farmaci (cfr. 3-7 per alcune monografie su questo tema).

I. Un prodotto farmaceutico tradizionale ha **dimensioni** relativamente piccole, con pesi molecolari compresi tra 50 e 1.000 Dalton. La sua identità chimica può essere confermata con tecniche strumentali precise, quali la spettrometria di massa e la risonanza magnetica nucleare. Inoltre, queste apparecchiature permettono l'identificazione di contaminanti ed impurezze, quali prodotti intermedi di reazione, etc. Un prodotto biofarmaceutico ha dimensioni significativamente più elevate, nell'ordine dei 5-

200 kDa, e la sua analisi si fonda su saggi meno sensibili, quali l'elettroforesi e le analisi biologiche.

II. La **sintesi** di un prodotto farmaceutico tradizionale è dipendente dall'esperienza e capacità dell'operatore, ma è per definizione ripetibile in laboratori diversi. Infatti, le sintesi iniziano da substrati commercialmente disponibili o reperibili, e si basano su proprietà canoniche e descritte dalla chimica. D'altra parte, un prodotto biotecnologico, per definizione, dipende dai *tool* utilizzati, oltre che dalle capacità dell'operatore. I principali *tool* necessari sono rappresentati dal vettore di espressione e dalla linea procariotica od eucariotica utilizzata. Poiché tali *tool* non sono commercialmente disponibili, e per definizione ceppi batterici, di lievito, o linee cellulari crescono clonalmente generando ceppi diversi nei diversi laboratori, due prodotti biotecnologici non risulteranno mai identici. Le modifiche post-traslazionali, i livelli di glicosilazione, la percentuale di proteine incomplete e la resa, solo per menzionare alcune importanti variabili, genereranno differenze tra lo stesso tipo di molecola biofarmaceutica prodotta in due stabilimenti diversi. In un interessante studio comparativo sono state confrontate, tramite gel *isoelectric focusing*, 11 epoietine  $\alpha$ -commercializzate nell'Est asiatico e in Sud America. Ciascuna di queste epoietine pre-

senta una sua peculiare identità molecolare, attribuibile a stati di glicosilazione diversi (5). Per meglio esemplificare le possibili diverse conseguenze cliniche derivanti dai diversi gradi di glicosilazione di proteine per uso terapeutico, è forse appropriato richiamare l'esempio della glucocerebrosidasi, una proteina utilizzata nella malattia di Gaucher. Nella sua forma naturale, essa possiede il 12% di glicosilazione, mentre nella forma ricombinante ne possiede solo il 6%. È stato dimostrato però che la forma ricombinante è nettamente superiore dal punto di vista clinico rispetto al prodotto naturale ottenuto per estrazione (8). Non è peraltro solo la glicosilazione che può modificare significativamente le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di un prodotto biofarmaceutico. Ad esempio, uno studio comparativo sull'emivita di sei somatropine (di identico peso molecolare e non glicosilate) presenti in commercio ha dimostrato che l'emivita di questi composti varia da 1,75 a 7-10 ore (4).

III. La **purificazione** di un prodotto farmaceutico tradizionale si basa spesso su procedure standardizzate costituite da pochi passaggi. Questo è anche facilitato dal fatto che il prodotto finale rappresenta spesso la componente principale della reazione e, anche se non lo fosse, le specie chimiche presenti nel volume di reazione sarebbero qualitativamente limitate e note. Inoltre, come già enunciato al punto I, la purificazione può essere facilmente monitorata con strumentazioni altamente sensibili. In un farmaco biotecnologico, il prodotto voluto deve essere purificato da una cellula procariota o eucariota. Quindi, quantitativamente, il prodotto

vuluto è rappresentato da una quota bassa in termini percentuali. Inoltre, le specie "contaminanti" sono preponderanti qualitativamente e, come riportato al punto II, probabilmente leggermente diverse da laboratorio a laboratorio. Le metodiche di purificazione dovranno quindi essere adatte a situazioni specifiche e la resa qualitativa e quantitativa non sarà mai identica. A complicare questo quadro, la scarsa sensibilità dei metodi analitici non permetterà un'accurata verifica delle differenze.

IV. Un prodotto farmaceutico tradizionale può interferire con il **sistema immunitario**, producendo, ad esempio, fenomeni di ipersensibilità o di autoimmunità. Queste reazioni al principio attivo o agli eccipienti, ben note ai farmacologi, sono intrinseche al paziente, e sono quindi difficilmente attribuibili ad una produzione farmaceutica specifica. È ovvio che gli eccipienti dei prodotti biotecnologici si comporteranno in maniera identica. D'altra parte, il principio attivo stesso, o i suoi naturali contaminanti (vedi punto III), a causa delle loro caratteristiche fisico-chimiche diverse, potranno invece essere dotati di un potenziale immunogeno diverso. I fattori che possono influenzare l'immunogenicità di un prodotto biotecnologico sono molteplici. Ad esempio, proteine non umane, quali streptochinasi e calcitonina di salmone, sono immunogene. Malgrado ciò, anche proteine identiche a proteine umane, quali eritropoietina, interferon- $\alpha_2$  e  $\beta$ , possono indurre fenomeni immunitari. D'altra parte, vi sono molteplici casi di proteine dissimili da quelle umane che non hanno portato ad aumenti significativi di immunogenicità. Ovviamente, la sequenza

non è l'unico fattore che determina l'immunogenicità di una proteina, poiché è stato dimostrato che anche lo stato di glicosilazione, il tipo di cellula eucariotica o procariotica utilizzata, i contaminanti residui del processo di purificazione, la formulazione e le modalità di conservazione, la dose e la lunghezza del trattamento possono contribuire. A complicare questo quadro è l'impossibilità di poter valutare o prevedere questi fenomeni con studi pre-clinici *in vitro* o *in vivo*.

V. La **stabilità** dei prodotti farmaceutici tradizionali e dei biofarmaceutici è un altro aspetto da monitorare. La maggior parte dei principi attivi va incontro a degradazione con una cinetica di ordine I e normalmente questo comportamento può essere descritto tramite l'equazione di Arrhenius per diverse temperature e per tempi prolungati. La grandezza delle molecole biotecnologiche, associata alla complessità della loro struttura terziaria e alle modificazioni post-traslazionali, fa sì che sia improbabile che gli stessi principi possano essere applicati anche ai prodotti biofarmaceutici. Viste le differenze tra biosimilari, si può quindi prevedere che la stabilità sarà diversa tra il prodotto biotecnologico innovativo e i biosimilari susseguenti.

Per le ragioni sopra esposte, è importante che tutti gli attori protagonisti dello scenario farmaceutico e sanitario comprendano un principio fondamentale in questo campo: biosimilare non può essere sinonimo di generico. Questo non significa che il biosimilare sia necessariamente un farmaco inferiore, anzi è auspicabile che la loro introduzione possa contribuire a migliorare il trattamento e la qualità di vita dei pazienti, oltre a ridurre i costi del sistema sanitario

nazionale.

Considerata questa conclusione, è ovvio che le norme legislative vigenti per i farmaci generici non possono essere utilizzate per l'immissione in commercio dei farmaci biosimilari. D'altronde questa visione è già stata espressa sia dalla FDA che dall'EMA (cfr. i siti [www.fda.gov](http://www.fda.gov) e [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)). Non crediamo che questo documento debba dilungarsi sulle procedure da rispettare per la produzione e per il controllo-qualità del biosimilare, ma è ovvio che queste dovrebbero essere, anche per le possibili conseguenze, della più alta qualità possibile. Inoltre, riteniamo opportuno che i farmaci biotecnologici siano considerati individualmente e che le linee guida iniziali diano spazio ad interpretazione da parte degli organismi regolatori a seconda dei casi. Infatti, proprio per le ragioni sopraelencate, è ovvio che la classe dei farmaci biotecnologici sia altamente disomogenea.

Per quanto riguarda la documentazione necessaria per l'immissione in commercio dei prodotti biosimilari riteniamo che:

a) Prima di iniziare la sperimentazione clinica, il farmaco dovrebbe essere caratterizzato con studi preclinici. Tali studi dovrebbero essere comparativi con il prodotto biofarmaceutico di riferimento come standard. Gli studi *in vitro* dovrebbero essere indirizzati alla validazione dell'azione farmacodinamica del biosimilare. Gli studi *in vivo* dovrebbero essere anch'essi comparativi e dovrebbero, ove possibile, studiare un'attività clinicamente rilevante del biosimilare. Le linee guida dell'EMA suggeriscono che uno studio di tossicità con dosaggio ripetuto dovrebbe essere approntato, includendo dosaggi tossicocinetici (e.g. titoli anticorpali). Inoltre, esse suggeriscono che altri studi tossicologici di *routine* non

dovrebbero essere necessari, a meno che non vi siano motivi per ritenerli idonei. Tale punto di vista, per quanto parzialmente condivisibile, ci sembra obiettabile. Crediamo, infatti, data l'assenza di identità dei composti biosimilari, che almeno lo studio di "reproductive toxicology" e di mutagenicità dovrebbero essere eseguiti, o che la loro mancata esecuzione dovrebbe essere menzionata nel RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto).

b) Concordiamo con l'EMA nel ritenere che sia indispensabile uno studio comparativo di Fase 1 con il prodotto innovativo per valutare la similitudine dei parametri farmacocinetici. Tale studio potrebbe essere utilizzato anche, ove possibile, per ottenere informazioni farmacodinamiche sul biosimilare stesso (ad esempio, utilizzando biomarker di attività). Anche in questo caso, tuttavia, rimane a nostro parere indispensabile una verifica clinica di efficacia (vedi il punto 3).

c) Uno studio comparativo di Fase 3 dovrebbe essere eseguito per valutare l'efficacia terapeutica del biosimilare. Inoltre, lo studio clinico dovrà includere un numero sufficiente di pazienti per permettere di smascherare i possibili effetti collaterali, tossici ed immunogeni della molecola. L'EMA ritiene che, nel caso vi sia più di una indicazione terapeutica, in questa fase sarebbe sufficiente dimostrare l'efficacia del biosimilare per una singola indicazione, ed estrapolare tale efficacia anche alle altre indicazioni. Malgrado questa visione possa non essere condivisibile in termini assoluti, poiché è possibile che l'efficacia terapeutica possa essere diversa nelle diverse patologie, ad esempio se i tessuti bersaglio sono diversi, riteniamo indi-

spensabile che, dopo la registrazione del biosimilare, siano pianificati studi di farmacovigilanza attiva per dimostrare, in un periodo di tempo limitato, anche l'efficacia terapeutica nelle altre indicazioni. Tale situazione dovrebbe in ogni caso essere chiarita nell'RCP.

Come detto in precedenza, un farmaco biosimilare non è equiparabile ad un farmaco generico. È nostro parere che gli operatori sanitari dovrebbero essere al corrente dell'anamnesi farmacologica accurata del paziente e quindi sarebbe importante che, ove esistesse più di un biosimilare, fosse possibile ricostruire la terapia pregressa del paziente con certezza. Questo è reso ancora più importante dal ruolo preponderante che la farmacovigilanza assumerà per il mantenimento sia dell'efficacia (vedi sopra) che degli effetti collaterali e dell'immunogenicità. È quindi necessario che i diversi biosimilari siano chiaramente riconoscibili, anche tra loro, ma nel contempo che sia comprensibile che essi fanno parte della stessa classe terapeutica. A tal fine sono stati proposti vari metodi, tra i quali, ad esempio, quello di indicare con numeri romani progressivi i vari biosimilari registrati. Tale soluzione ci sembra accettabile, ma, vista la globalizzazione del mercato farmaceutico, compreso il mercato elettronico, ci sembrerebbe appropriato che tale numero romano progressivo fosse concordato tra le varie agenzie regolatorie. A sottolineare l'importanza di questo aspetto, il 4-6 aprile 2006 si è tenuto a Ginevra un meeting della WHO che ha creato un "ad hoc expert group" dell'INN (*International Non-Proprietary Name*) con lo scopo di esaminare le differenti possibilità e raccomandazioni per una classificazione razionale dei biosimilari.

In ultimo, ma non meno importante, devono essere analizzate le problematiche di ordine

pratico che subentreranno nella operatività quotidiana al momento dell'immissione in commercio dei biosimilari, quando medici e strutture sanitarie si troveranno nella necessità/opportunità di poter optare per i biosimilari od i prodotti originari, introducendo nel processo decisionale anche considerazioni di convenienza economica non affatto trascurabili.

Fondamentalmente occorrerà porsi alcune domande: quali pazienti sono candidabili al trattamento con biosimilari senza riserve e quali invece con maggiore attenzione; chi dovrà decidere in materia di sostituzione del trattamento da farmaco originario a biosimilare e su quali basi, se cioè debba accordarsi facoltà di sostituzione automatica o motivata; infine, in che misura la sostituzione da un biosimilare all'altro possa ripetersi nel tempo e con quali ripercussioni.

Alla prima domanda è come sempre difficile rispondere in termini generali, poiché ogni paziente presenta una realtà clinica propria. Si può peraltro ipotizzare che i pazienti di nuova diagnosi che siano "drug naive" non pongano particolari problemi alla rapida adozione dei biosimilari. Pazienti con storia clinica complessa in termini di raggiungimento della risposta terapeutica, magari con tentativi ripetuti con i vari farmaci originatori (se ve ne fossero stati in alternativa l'uno con l'altro) o con diverse dosi, sarebbero senz'altro da spostare con estrema cautela dal trattamento nel quale sono stati stabilizzati. È chiaro che solo il personale medico si troverà nella condizione di poter intravedere tutte le implicazioni di un passaggio al biosimilare, decisione alla quale deve concorrere non solo il fattore economico, pur importantissimo, ma anche la conoscenza dell'anamnesi farmacologica e della storia clinica del singolo paziente. A questo proposito, ancora una

volta appare imprescindibile la necessità di poter tracciare adeguatamente l'impiego di quali prodotti biotecnologici siano stati utilizzati dai singoli pazienti.

Questo ci porta ad affrontare la seconda domanda, se cioè debba esserci sostituzione automatica, senza previo avallo medico, del farmaco originatore ed un biosimilare come uno biosimilare ed un altro prodotto da altra azienda. In virtù delle considerazioni prima espresse sulla necessità di acquisire dati su vasta scala di vigilanza *post-marketing* per ottenere una valutazione finale del potenziale di immunogenicità di ciascun singolo prodotto, riteniamo che la sostituzione senza previo avallo del clinico non sia raccomandabile, al fine di poter tracciare con maggiore certezza il percorso terapeutico dei singoli pazienti e sviluppare eventualmente i dovuti collegamenti tra i dati di farmacovigilanza e l'effettiva esposizione dei pazienti ai singoli prodotti. D'altra parte, la non sostituibilità automatica, senza consenso del medico, è un processo già ampiamente adottato in molti paesi europei anche per specifici farmaci generici (i cosiddetti "critical dose drugs") quali gli antiepilettici e gli immunosoppressori. Tale non-sostituibilità (tra originatore e biosimilare e viceversa) potrebbe essere per ciascun prodotto limitata agli anni iniziali di introduzione nel mercato, per poi essere rivalutata alla scadenza di questo periodo.

Per quanto concerne la terza questione, relativa alla accettabilità o meno di ripetute sostituzioni delle prescrizioni, le medesime considerazioni dovrebbero scoraggiare il ricorso indiscriminato a questo approccio, pur in presenza della supervisione medica. Fino a quando non sarà stata fornita dalla farmacovigilanza l'evidenza minima richiesta per poter concludere che tra i vari prodotti non sussistono differenze in termini di

potenziale immunogenico, la sostituzione ripetuta va considerata quale un teorico rischio aggiuntivo e pertanto andrebbe scoraggiata.

L'adozione di linee guida *ad hoc* sull'intera problematica di introduzione e di gestione dei biosimilari sarebbe un passo auspicabile, destinato a portare chiarezza nel processo decisionale anche al fine di non vanificare in irrazionali paure o in superficiali valutazioni l'opportunità offerta da questo sviluppo del mercato farmaceutico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Pavlou AK (2004) The market of therapeutic recombinant proteins to 2010. *J. Commercial Biotechnology*. 10:363-367.
- 2 Griffiths S (2004) Betting on biogenerics. *Nature Reviews: Drug Discovery*. 3:197-198.
- 3 Roth RI, Fleisher NM (2005) Scientific issues for biogenerics/biosimilars. *J Generic Medicines*. 2:125-132
- 4 Raines LJ (2002) Bad medicine: why the generic drug regulatory paradigms are inapplicable to biotechnology products. *J. Biolaw and Business*. 5
- 5 Schellekens H (2005) Follow-on biologics: challenges of the 'next generation'. *Nephrol Dial. Transplant* 20 (suppl 4): IV31-IV36.
- 6 Shellekens H (2002) Bioequivalence and the immunogenicity of pharmaceuticals. *Nature Reviews: Drug Discovery*. 1:457-462.
- 7 Ronco C (2005) Biosimilars: how similar are they? *International Journal of Artificial Organs*. 28:552-553.
- 8 Grabowski GA et al (1995) Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann. Int. Med.* 122:33-39.

# A proposito di Valutazione dei Ricercatori

Carlo Patrono

In attesa che il Ministro Mussi dia indicazioni su tempi e modi dei concorsi universitari, sembra utile provare a riflettere ed aprire un dibattito sulla valutazione dei ricercatori. Il nostro Paese non ha un *curriculum vitae* particolarmente brillante in questo campo. Vent'anni fa era possibile bocciare (e promuovere) chiunque ad un concorso a cattedra, senza l'ingombro dei numeri. Oggi, grazie all'introduzione di alcuni indici numerici nella valutazione della produzione scientifica, le cose sono un po' migliorate. Quali sono questi numeri che oggi dominano la valutazione dei singoli ricercatori? Il più popolare è senz'altro il cosiddetto *impact factor*. Nell'immaginario collettivo, questo è diventato un indice incontestabile ed assolutamente preciso (tanto da riportare il numero con tre cifre dopo la virgola!) della qualità della produzione scientifica sottoposta da un candidato. Non è infrequente leggere nel *curriculum vitae* dei candidati o negli atti delle commissioni di concorso un numero che esprime l'*impact factor* "totale" del ricercatore.

L'*impact factor* (IF) di una rivista viene calcolato da questa equazione: IF 2006 della rivista X = numero di citazioni nel 2006 (su riviste recensite da Thomson Scientific, precedentemente nota come Thomson ISI) a tutti gli articoli pubblicati dalla rivista X nel 2004-2005, diviso per il numero di articoli ritenuti "citabili" da Thomson Scientific pubblicati sulla rivista X nel 2004-2005. Poiché l'*impact factor* deriva dalle citazioni a tutti gli articoli di quella rivista, questo numero con tre cifre dopo la virgola non può fornirci alcun elemento

utile per valutare la qualità di un determinato articolo pubblicato su quella rivista. Un ricercatore può aver pubblicato un lavoro importante su una rivista con IF=2,012 (che dovrebbe quindi ricevere circa 2 citazioni l'anno) e scoprire 25 anni dopo che questo lavoro ha avuto circa 500 citazioni (quindi, è stato citato 20 volte l'anno). Diversamente, lo stesso ricercatore può aver pubblicato un lavoro, probabilmente meno importante del precedente, sul *New England Journal of Medicine* (IF=44,016) e scoprire – 20 anni dopo – che questo lavoro è stato citato soltanto 24 volte (anziché 880!).

Chiediamoci allora quando adoperiamo questo indice numerico: siamo interessati a valutare l'impatto della rivista o quello del ricercatore? O ancora, stiamo valutando la credibilità di un ricercatore o la politica editoriale della rivista e la sua capacità di stare sul mercato ed interpretarne le tendenze? Inoltre, secondo un editoriale di *PLoS Medicine* (2006;3:e291-2), il modo in cui Thomson Scientific calcola l'*impact factor* di una rivista è "*unscientific and arbitrary*" perché dipende da che cosa questa organizzazione commerciale decide (a porte chiuse) di mettere al denominatore. Gli Editors di *PLoS Medicine* concludono: "*science is currently rated by a process that is itself unscientific, subjective, and secretive*".

Tutto qui? Se fosse soltanto questo il problema, potremmo adattarci a convivere con un indice discutibile, conoscendone il significato ed i limiti. Il problema è che nel nostro Paese la diffusione della (non) cultura dell'*impact factor* ha incentivato – soprattutto in alcuni settori –

il gioco dello scambio di lavori per gonfiare artificialmente il proprio *impact factor* totale. C'è qualcosa di male se io vengo "ospitato" sul tuo lavoro (al quale non ho contribuito) in cambio di un favore reciproco, e cioè io "ospito" te su un mio lavoro? Io penso proprio di sì: è una sorta di "falso in bilancio" che scardina le regole di una sana competizione.

Come suggerito da Nylenna e Simonsen (*Lancet* 2006;367:1882-4), la cosiddetta *scientific misconduct* non è da considerare come una definizione dicotomica (comportamento etico o non etico), ma piuttosto come un *continuum* tra gli errori non intenzionali e la frode. Tra gli esempi citati nella zona grigia intermedia tra questi due estremi c'è la *inappropriate authorship* dei lavori. Secondo Nylenna e Simonsen, un quinto delle pubblicazioni su riviste prestigiose elenca tra gli autori persone che non soddisfano i criteri internazionali di *authorship* (cosiddetti autori "ospiti"), mentre individui che avrebbero dovuto comparire tra gli autori (autori "fantasma") sono assenti in un decimo delle stesse pubblicazioni.

Raramente, gli autori "ospiti" occupano la prima o l'ultima posizione in un lavoro. Tipicamente, li troviamo nel mucchio. Quindi, nel valutare la produzione scientifica di un candidato per un concorso di Professore Associato, sembra più importante stabilire il numero e la qualità dei lavori in cui il candidato è primo autore (o, magari, ultimo) piuttosto che calcolare l'*impact factor* totale dei lavori presentati per la valutazione. Un ragionamento analogo può essere fatto per un concorso di Professore Ordinario, spontaneamente

do l'attenzione alla percentuale – che ci aspettiamo crescere negli anni – di lavori in cui il candidato è ultimo autore.

Teniamo presente, comunque, che il modo in cui ciascuna comunità scientifica decide di valutare i propri ricercatori ha ricadute non soltanto sulla selezione della futura classe dirigente di quella comunità, ma anche sul livello di etica nella condotta scientifica dei suoi membri.

Esistono parametri quantitativi più attendibili dell'impact factor? Sicuramente, se siamo interessati a valutare l'impatto delle pubblicazioni scientifiche del Dr. X, è più rilevante contare il numero di citazioni che le pubblicazioni del Dr. X hanno ricevuto nel corso degli anni. Queste sono valutabili (e disponibili nella *Thomson ISI Web of Science*) come numero totale di citazioni (ovviamente al netto delle autocitazioni e delle omonimie), oppure numero medio di citazioni per pubblicazione del Dr. X. Entrambi questi numeri hanno vantaggi e svantaggi, se utilizzati per una valutazione comparativa di più candidati. Consideriamo che, in settori a forte espansione, la vita media dei risul-

tati scientifici, anche di quelli che contribuiscono al progresso della scienza, può essere relativamente breve.

Di recente, un ricercatore del *Department of Physics of the University of California at San Diego*, JE Hirsh, ha proposto un nuovo indice numerico per valutare la produzione scientifica di un ricercatore. L'indice "h" è semplicemente il numero di pubblicazioni con un numero di citazioni eguale o superiore a h. Utilizzando il database sopra citato, è possibile ordinare le pubblicazioni del Dr. X per il numero di volte che sono state citate: scorrendo questo elenco si arriverà ad un numero progressivo, ad esempio 20, che corrisponde al numero di lavori che hanno almeno 20 citazioni. Secondo quanto argomentato dal Dr. Hirsh (*PNAS* 2005;102:16569-72) due ricercatori con un indice "h" simile sono comparabili in termini di impatto scientifico complessivo, anche se il numero totale dei loro lavori o il numero totale delle loro citazioni è molto diverso.

Un indice numerico è quello che è: non potrà mai dirci più che tanto sulla originalità della ricerca, sul

contributo del singolo ricercatore, sullo sviluppo di una sua indipendenza scientifica, sulla continuità della sua produzione. Queste caratteristiche fondamentali di un ricercatore non emergono da parametri numerici ed è dovere della Commissione analizzarli nella valutazione comparativa, come si fa in tutto il mondo scientificamente avanzato. Questa analisi qualitativa deve essere integrata da indici numerici, per evitare l'arbitrio autoreferenziale come criterio di valutazione.

Oggi, nella scelta di questi parametri numerici, è possibile e doveroso utilizzare indici sviluppati per valutare l'impatto scientifico dei singoli ricercatori e non quello delle riviste dove questi ricercatori hanno pubblicato. E, quando qualcuno vi dice di avere un impact factor di 300, abbiate la presunzione intellettuale di chiedere: de che? (*so what*, ndt).

**Ringraziamenti:** Ringrazio i numerosi Colleghi, farmacisti e non, che hanno avuto la pazienza di leggere e commentare queste riflessioni. La stesura finale riflette anche i loro preziosi suggerimenti.

# I Farmaci

## Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$

Carlo Riccardi

### INTRODUZIONE

Ripercorrendo la storia della biologia molecolare applicata a modelli di malattia, appare evidente che le patologie onco-ematologiche, immunologiche ed infiammatorie croniche hanno rappresentato un ambito di particolare interesse per lo studio delle possibili applicazioni di approcci biotecnologici alla terapia. Tali studi sono stati di enorme stimolo per il progresso delle conoscenze in vari settori della

ricerca biomedica e della farmacologia. Non è allora un caso che nella medicina clinica i settori d'esordio dei trattamenti farmacologici con quelle che vengono genericamente denominate *terapie biologiche* siano stati proprio l'oncologia, *in primis* l'oncoematologia, e l'immunologia clinica.

Per terapia biologica si intende convenzionalmente l'impiego di farmaci e/o strategie terapeutiche che interferiscono deliberatamente e specificatamente con *pathways*

alterati o disregolati in specifiche malattie. La messa a punto di terapie biologiche ha come presupposto l'identificazione di possibili "bersagli" quali ad esempio recettori, ligandi, complessi ligando/recettore e molecole "a valle" di tali sistemi e responsabili della propagazione dei segnali intracellulari.

In ambito immunologico, ed in particolar modo all'interno delle aberrazioni funzionali dei *pathways* di segnalazione che propagano e sostengono stimoli pro-

infiammatori, è stato relativamente facile identificare dei bersagli potenzialmente validi. Infatti, l'esistenza di un *network* di molecole solubili, quali le citochine, che mediano segnali tra cellule del sistema immunitario mediante l'interazione con recettori specifici, ha permesso di identificare "bersagli" molecolari ben definiti. Sono stati quindi messi a punto approcci farmacologici in grado di alterare le cinetiche di interazione di specifici complessi ligando-recettore identificati quali segnalatori anomali in corso di patologie infiammatorie croniche su base autoimmunitaria.

### IL COMPLESSO TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) RECETTORE DEL TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ (TNFR)

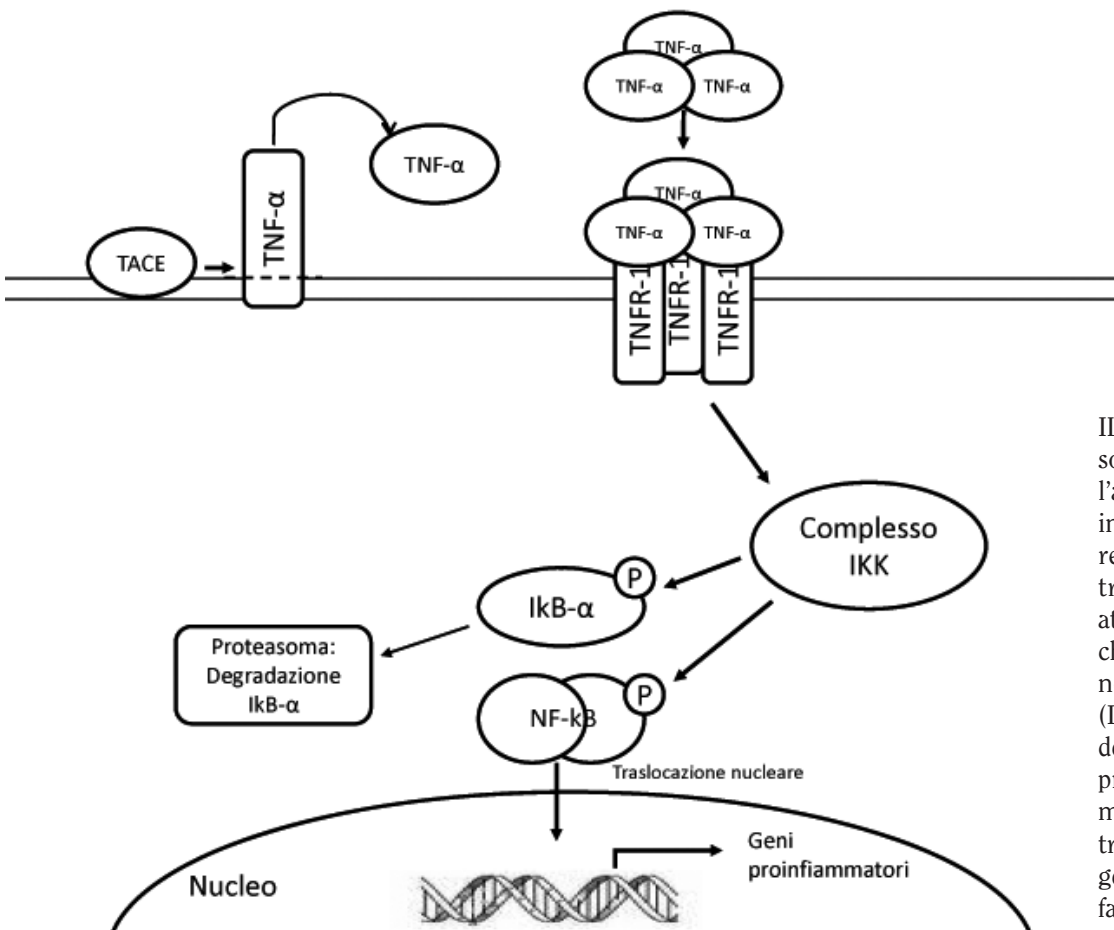
Tra le varie citochine, di possibile rilevanza in patologia umana, quella che è stata oggetto delle maggiori attenzioni è il *tumor*

*necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , che rappresenta ormai da molti anni il prototipo di molecola ad azione pro-infiammatoria e cachettizzante (1). Si tratta di un fattore solubile e/o legato alla membrana cellulare, identificato negli anni '70 quale molecola indotta dall'endotossina batterica e dotata di attività antitumorale riscontrata sperimentalmente in modelli oncologici murini, fenomeno dal quale deriva il suo nome. Successivamente, negli anni '80, fu messo in luce che il TNF- $\alpha$  altro non era che la molecola denominata *cachectin*, nota per essere un mediatore di cachessia in malattie infiammatorie croniche.

Il TNF- $\alpha$  è una proteina, del peso di 25kDa, che dopo la sintesi viene collocata in membrana, tagliata dal *TNF- $\alpha$ -converting enzyme* (TACE) e rilasciata dalla cellula come peptide del peso di 17kDa: sia la forma ancorata alla membrana che quella solubile sono dotate di attività biologica. L'attività biologi-

ca è data dall'interazione, in forma trimerica, con due recettori integrali di membrana (TNFR-1 e -2) la cui espressione è pressoché ubiquitaria nell'organismo. L'interazione ligando-recettore innesca una cascata di segnali intracellulari che comporta, tra le altre cose, l'attivazione del fattore di trascrizione NF- $\kappa$ B, *signature* molecolare per antonomasia dell'attivazione di linfociti T e dell'infiammazione (**Figura 1**).

La rilevanza biologica della interazione TNF- $\alpha$ /TNFR, identificata come sistema attivo in maniera aberrante in numerose malattie infiammatorie associate a disregolazione del sistema immunitario (ad es. artrite reumatoide e morbo di Crohn), ha quindi costituito un importante stimolo per la realizzazione di farmaci biologici che interferissero con l'interazione ligando-recettore e/o con la cascata di eventi derivante da tale interazione. Di fronte ad una problematica del genere, le strade inizialmente percorribili



**Figura 1.**

IL TNF- $\alpha$  di membrana o solubile (liberato tramite l'azione dell'enzima TACE) interagisce con il proprio recettore (TNFR) in forma trimerica. L'interazione attiva il complesso delle chinasi IKK che fosforilano l'inibitore di NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B- $\alpha$ ) e ne causano la degradazione da parte del proteasoma: conseguentemente NF- $\kappa$ B è attivato, trasloca nel nucleo e svolge la propria funzione di fattore di trascrizione.



li, e di fatto percorse, erano quelle del blocco funzionale della citochina (anticorpi monoclonali anti-TNF- $\alpha$ ), del sequestro della stessa (recettori solubili del TNF- $\alpha$ : *decoy*), dell'inibizione della sintesi del TNF- $\alpha$  e dell'inibizione delle vie di traduzione del segnale attivate dal TNF- $\alpha$  (2).

## ANTICORPI MONOCLONALI

Il razionale dell'impiego di anticorpi (Ab) monoclonali risiede nella capacità di questi di occupare, in modo altamente specifico, i siti di legame di proteine compromettendo così le cinetiche di interazione proteina-proteina (ligando-recettore). Nel caso del sistema TNF- $\alpha$ /TNFR, l'uso di tali anticorpi mira ad impedire il legame della citochina in questione con i suoi recettori.

Le prime malattie ad essere oggetto di studio, al fine di saggiare la potenziale efficacia di tale strategia terapeutica, furono il morbo di Crohn e l'artrite reumatoide (AR). Nel primo caso, un Ab monoclonale anti-TNF- $\alpha$  risultò efficace nell'inibire l'asse infiammatorio sostenuto dal TNF- $\alpha$  in un modello murino di colite indotta da destran-solfato (metodo accettato per l'induzione sperimentale di un'infiammazione colonica trans-parietale con infiltrato leucocitario, assimilabile al morbo di Crohn); nel secondo, nel ridurre l'attività di una AR sperimentale (sensibilizzazione al collagene di tipo II). I risultati della sperimentazione preclinica furono subito incoraggianti. Prima che tale potenziale applicazione terapeutica arrivasse alla sperimentazione clinica, vi fu però la necessità di risolvere il problema dell'alta immunogenicità prodotta da anticorpi monoclonali di origine murina: nacque così l'Infliximab (Remicade®), un anticorpo monoclonale chimerico la cui sequenza è per gran parte umana e che mantiene dell'Ab murino solo la sequenza del sito di legame specifico per il TNF- $\alpha$ .

Dopo la prima osservazione, nel 1992, relativa alla somministrazione di Infliximab in una paziente affetta da AR, i risultati di un primo studio

clinico furono pubblicati nel '94 sul *Lancet* (3). Si riportava in quell'occasione che l'Infliximab era in grado di indurre miglioramenti del quadro clinico, fino alla remissione completa dei sintomi in pazienti affetti da AR, in modo significativamente superiore rispetto alla coorte trattata con placebo (3). Le aspettative verso tale approccio terapeutico, nuovo e potenzialmente applicabile anche ad altre patologie infiammatorie ed autoimmunitarie, furono subito elevate anche perché la tollerabilità della molecola appariva buona e non venivano segnalati (forse per la limitata durata del tempo dell'osservazione dei pazienti nello studio) particolari reazioni avverse. Negli anni seguenti, altre patologie immunomediatae, quali morbo di Crohn (4, 5) e psoriasi (6) furono trattate con tale farmaco, con risultati che confermarono la sua enorme potenzialità terapeutica, ma sempre con tempi di osservazione dei pazienti relativamente brevi. Nella seconda metà degli anni '90 l'Infliximab cominciò ad essere estesamente impiegato in pazienti con AR. Da allora, diversi studi randomizzati ben condotti hanno dimostrato un significativo miglioramento della risposta clinica, valutata attraverso misure standard di attività della malattia, in pazienti trattati con Infliximab (da solo od in associazione con altri farmaci) rispetto a quelli trattati con placebo, con basse dosi di metotrexato (MTX) o con altri *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) (7). Inoltre, l'aggiunta di Infliximab al trattamento cronico con MTX è risultata capace di incrementare significativamente la risposta di pazienti con malattia attiva, rispetto al solo MTX. Da rilevare che, in pazienti con AR, l'aggiunta di Infliximab è in grado di inibire o rallentare sostanzialmente la progressione del danno articolare, misurata radiologicamente, rispetto al solo MTX (8).

L'osservazione nel tempo di pazienti trattati in cronico con Infliximab in studi controllati, ma soprattutto le segnalazioni attraverso sistemi di farmacovigilanza,

hanno però fatto rilevare un non trascurabile numero di reazioni avverse relate al trattamento. Tra questi, probabilmente riferibili ad un eccesso di immunosoppressione, reazioni cutanee sistemiche di natura infettiva od eczematosa, riaccensione di una tubercolosi latente, sviluppo o ripresa di infezioni opportunistiche (ad es. toxoplasmosi cerebrale), infezioni sistemiche gravi ed una incrementata incidenza di neoplasie ematologiche, in particolare linfomi non-Hodgkin. Più rare le segnalazioni di una sindrome autoimmune lupus-like, verosimilmente riferibile alla immunogenicità della porzione murina dell'Ab, di sindromi neurologiche demielinizzanti e di scompenso cardiaco congestizio. Molto si è discusso e si discute tuttora sulla incidenza di tali eventi, viste le sensibili differenze riportate nei diversi studi. Una meta-analisi recente, prodotta dai reumatologi della Mayo Clinic, fornisce dati di una certa consistenza, confermando la necessità di un'accurata sorveglianza dei pazienti in corso di trattamento (9).

Anche in ragione delle problematiche relative all'immunogenicità dell'Infliximab, a causa della sua natura chimerica (topo/uomo), è stato preparato ed introdotto sul mercato un nuovo anticorpo monoclonale che riproduce l'azione dell'Infliximab ma che, a differenza di quest'ultimo, presenta una sequenza interamente umana: l'Adalimumab (Humira®). Anche se con tale farmaco la comparsa di Ab indotti dal trattamento sembra realmente ridotta, la terapia a base di Adalimumab ha esposto i pazienti trattati alle stesse problematiche precedentemente incontrate, in termini di reazioni avverse, sia quando il farmaco è stato somministrato a pazienti affetti da AR, sia nel caso delle malattie infiammatorie croniche intestinali (10). In pratica, dai dati finora disponibili, non emergono differenze sostanziali sia in termini di attività che di incidenza di eventi avversi nei confronti dell'Infliximab.

Più recentemente, forme PEG-coniugate di anticorpi monoclonali

anti-TNF- $\alpha$  sono state approvate per la sperimentazione clinica ed usate in studi volti al miglioramento della qualità del trattamento di disimmunità: la pegilazione dovrebbe infatti consentire l'allungamento dell'emivita plasmatica di tali anticorpi incrementando la *compliance* dei pazienti vista anche la loro somministrazione per via parenterale (2).

## RECETTORI DECOY

Parallelamente allo sviluppo di anticorpi monoclonali in grado di bloccare l'interazione tra il TNF- $\alpha$  ed i suoi recettori, la realtà biologica dei recettori *decoy*, inquadrabili come un raffinato sistema di modulazione endogena delle vie di segnalazione di membrana, è stata riprodotta a scopi terapeutici tramite la generazione, mediante tecniche del DNA ricombinante, dell'Etanercept

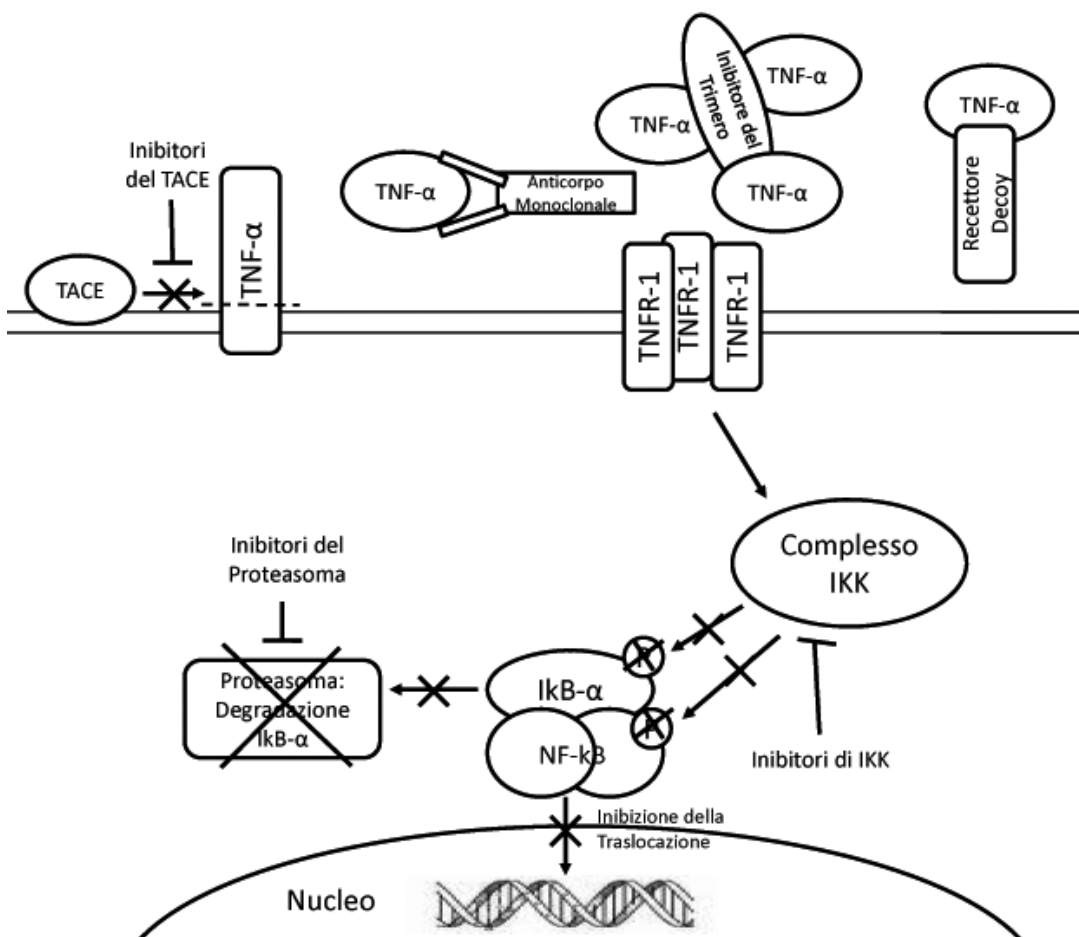
(Enbrel<sup>®</sup>), una forma solubile del recettore TNFR-2 del TNF- $\alpha$ , e dell'Onercept (non ancora introdotto in commercio) che è invece la forma solubile del TNFR-1.

Nel trattamento del Morbo di Crohn i risultati terapeutici ottenuti con questi due farmaci, somministrabili sottocute anziché per via endovenosa come invece necessario per l'Infliximab, sono stati purtroppo meno soddisfacenti se paragonati a quanto ottenuto con gli anticorpi. In particolare, l'attività è stata dubbia nel caso dell'Onercept, l'unico tra i due a legare anche il TNF- $\alpha$  associato alla membrana cellulare, o completamente assente nel caso dell'Etanercept (11). Per quanto riguarda il trattamento delle affezioni reumatologiche, Etanercept è stato ampiamente studiato ed utilizzato in pazienti con AR, artrite psoriasica e spondilite anchilopoietica. Il farmaco è stato somministrato sia in monoterapia che in

associazione a DMARDs, principalmente MTX. I risultati sono sostanzialmente paragonabili a quelli ottenuti con Infliximab o Adalimumab, anche se mancano a tutt'oggi dati clinici consistenti relativi al confronto diretto tra i tre farmaci. Del tutto simili sono anche gli eventi avversi registrati durante il trattamento, sia per tipo che per incidenza (7). Per tali ragioni ed anche a causa del costo decisamente elevato di tale terapia la gran parte delle linee guida internazionali ne raccomanda l'uso solo nelle forme non responsive ai trattamenti farmacologici convenzionali.

## FARMACI INIBITORI DELLA SINTESI E DEL SEGNALE

Più recentemente, anche alla luce delle problematiche legate al trattamento di sindromi infiammatorie ed autoimmunitarie mediante



**Figura 2.**

Diversi farmaci possono inibire l'azione del TNF- $\alpha$ , tra questi: gli inibitori del TACE, che inibiscono la liberazione del TNF- $\alpha$  solubile; gli anticorpi anti-TNF- $\alpha$ , che inibiscono il legame tra il TNF- $\alpha$  ed il suo recettore; gli inibitori della formazione del complesso trimerico del TNF- $\alpha$ , necessario per l'interazione con il recettore; i recettori decoy in grado di competere con i recettori di membrana per il legame con il TNF- $\alpha$ ; gli inibitori del complesso IKK e gli inibitori del proteasoma, che inibiscono la degradazione di I $\kappa$ B- $\alpha$  e la conseguente traslocazione nucleare di NF- $\kappa$ B.

farmaci anti-TNF- $\alpha$ , sono stati sviluppati farmaci (molecole piccole non di natura proteica) in grado di interferire con componenti intracellulari coinvolti nella generazione del segnale attivato dal TNF- $\alpha$  (**Figura 2**). Questa strategia farmacologica mirava peraltro ad ottenere farmaci in grado di garantire una maggiore *compliance* dell'assistito, data dalla possibilità di evitare una somministrazione parenterale del farmaco, ed evitare l'insorgere di fenomeni di sensibilizzazione, caratteristici dei farmaci di natura proteica, con conseguenti sindromi autoimmuni generalizzate.

Questo processo ha portato allo studio di farmaci in grado di interferire con la sintesi del TNF- $\alpha$  come ad esempio la talidomide, farmaco un tempo accantonato per la sua teratogenicità e oggi fonte di speranze per il trattamento del mieloma multiplo, che si è dimostrata in grado di sopprimere l'espressione di svariate citochine pro-infiammatorie ed è stata oggetto di sperimentazione per la terapia dell'AR (12). Parallelamente, le cascate di segnalazione chinasi innescate dal TNF- $\alpha$ , *in primis* la via di p38MAPK, sono divenute oggetto di analisi per lo sviluppo di inibitori farmacologici, ad oggi rimasti però solo un ausilio per la ricerca biomedica *in vitro* a causa dell'estrema aspecificità del loro spettro d'azione (2).

Più recentemente, alla luce di osservazioni ottenute in modelli animali, la I $\kappa$ B- $\alpha$  chinasi (IKK), complesso enzimatico deputato alla fosforilazione con conseguente legame al complesso proteasomico di I $\kappa$ B- $\alpha$ , è ascesa al ruolo di molecola chiave nell'attivazione di NF- $\kappa$ B (anche mediante fosforilazione diretta) e quindi nella propagazione dei processi infiammatori, nel mantenimento dell'omeostasi immunitaria a livello della mucosa del colon e nel collegamento tra infiammazione cronica e cancerogenesi (13). Sono disponibili diversi farmaci in grado di inibire tale chinasi, attualmente in fase di sperimentazione preclinica.

È infine osservazione recente quella di un gruppo di ricercatori

che ha sintetizzato un inibitore non proteico del TNF- $\alpha$ , composto da trifluorometilfenil indolo e dimetilammina, in grado di indurre in tempo reale il disassemblamento della struttura trimerica attiva del TNF- $\alpha$ , compromettendone così la capacità di stimolare i recettori, attivare la trasduzione del segnale e l'attivazione di NF- $\kappa$ B. Questo composto, la cui azione sembra esser specifica nei confronti del TNF- $\alpha$ , è ancora oggetto di studio in diversi modelli pre-clinici di malattia (14).

## CONCLUSIONI

Dall'analisi della storia e dei risultati degli studi preclinici e clinici finora condotti, la posizione dei farmaci biologici anti-TNF- $\alpha$  nell'armamentario terapeutico non appare definita in maniera conclusiva. È pacifico che, perché la terapia biologica abbia rilevanza clinica, questa deve essere selettiva, efficace e superiore – o in termini di attività sulla malattia, o di riduzione delle reazioni avverse – rispetto alle soluzioni terapeutiche tradizionali. Questa è la principale ragione per cui, a tutt'oggi, l'uso di farmaci biologici è sostanzialmente limitato alle coorti di pazienti resistenti alle terapie convenzionali. Inoltre, visto il costo non trascurabile di tali trattamenti, sia in termini puramente economici sia in termini di eventi avversi, l'uso di tali molecole deve essere limitato a pazienti con malattie che siano in fase di attività e non si siano dimostrate responsive ad uno o più farmaci di uso comune (National Institute for Clinical Excellence, [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)). È essenziale che i prescrittori si attengano in maniera scrupolosa alle raccomandazioni o alle linee guida che gruppi di esperti, società scientifiche o agenzie governative hanno elaborato sull'uso di tali farmaci, sia per la scelta dei pazienti da trattare che per i controlli necessari nel corso del trattamento.

Nel caso delle terapie anti-TNF- $\alpha$ , mirate al trattamento di malattie infiammatorie ed autoimmunitarie,

è chiaro l'alto potenziale terapeutico ma, nello stesso tempo, la necessità di condurre ulteriori studi preclinici e clinici per migliorare la conoscenza degli effetti mediati dal TNF- $\alpha$  e dalla terapia farmacologica nei sistemi biologici e soprattutto nelle malattie.

Particolarmente nelle patologie croniche, quali molte patologie infiammatorie/autoimmunitarie, il miglioramento della qualità della vita del paziente si realizza tramite la mitigazione della sintomatologia clinica ed anche tramite il contenimento delle reazioni avverse conseguenti al trattamento farmacologico. La terapia immunosoppressiva basata sugli anti-TNF- $\alpha$  rappresenta certamente un avanzamento per il miglioramento del quadro clinico di pazienti e particolarmente di quelli dimostratisi resistenti ai protocolli farmacologici standard. Sono pertanto auspicabili quegli studi, più recentemente condotti o in corso di realizzazione, che contribuiranno al miglior delineamento dell'indicazione clinica all'impiego di tali farmaci ed ad una migliore definizione delle reazioni avverse. In questo quadro sono certamente interessanti le osservazioni recenti relative all'uso degli anti-TNF- $\alpha$  in associazione ad altri farmaci tradizionalmente usati nelle patologie in esame (15). Da tali studi emergerà in maniera chiara il reale contributo degli anti-TNF- $\alpha$  nell'ambito della terapia anti-infiammatoria ed immunosoppressiva.

## BIBLIOGRAFIA

1. Tracey, K.J., and Cerami, A. 1994. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med* 45:491-503.
2. Palladino, M.A., Bahjat, F.R., Theodorakis, E.A., and Moldawer, L.L. 2003. Anti-TNF-alpha therapies: the next generation. *Nat Rev Drug Discov* 2:736-746.
3. Elliott, M.J., Maini, R.N., Feldmann, M., Kalden, J.R., Antoni, C., Smolen, J.S., Leeb, B., Breedveld, F.C., Macfarlane, J.D., Bijl, H., et

- al. 1994. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 344:1105-1110.
4. van Dullemen, H.M., van Deventer, S.J., Hommes, D.W., Bijl, H.A., Jansen, J., Tytgat, G.N., and Woody, J. 1995. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 109:129-135.
  5. Targan, S.R., Hanauer, S.B., van Deventer, S.J., Mayer, L., Present, D.H., Braakman, T., DeWoody, K.L., Schaible, T.F., and Rutgeerts, P.J. 1997. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 337:1029-1035.
  6. Oh, C.J., Das, K.M., and Gottlieb, A.B. 2000. Treatment with anti-tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol* 42:829-830.
  7. Chen, Y.F., Jobanputra, P., Barton, P., Jowett, S., Bryan, S., Clark, W., Fry-Smith, A., and Burls, A. 2006. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 10:III-IV, XI-XIII, 1-229.
  8. Roberts, L., and McColl, G.J. 2004. Tumour necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 34:687-693.
  9. Bongartz, T., Sutton, A.J., Sweeting, M.J., Buchan, I., Matteson, E.L., and Montori, V. 2006. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama* 295:2275-2285.
  10. Scott, D.L., and Kingsley, G.H. 2006. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 355:704-712.
  11. Chang, J.T., and Lichtenstein, G.R. 2006. Drug insight: antagonists of tumor-necrosis factor-alpha in the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3:220-228.
  12. Huizinga, T.W., Dijkmans, B.A., van der Velde, E.A., van de Pouw Kraan, T.C., Verweij, C.L., and Breedveld, F.C. 1996. An open study of pentoxifylline and thalidomide as adjuvant therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 55:833-836.
  13. Greten, F.R., Eckmann, L., Greten, T.F., Park, J.M., Li, Z.W., Egan, L.J., Kagnoff, M.F., and Karin, M. 2004. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 118:285-296.
  14. He, M.M., Smith, A.S., Oslob, J.D., Flanagan, W.M., Braisted, A.C., Whitty, A., Cancilla, M.T., Wang, J., Lugovskoy, A.A., Yoburn, J.C., et al. 2005. Small-molecule inhibition of TNF-alpha. *Science* 310:1022-1025.
  15. Weaver, A.L., Lautzenheiser, R.L., Schiff, M.H., Gibofsky, A., Perruquet, J.L., Luetkemeyer, J., Paulus, H.E., Xia, H.A., and Leff, J.A. 2006. Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry. *Curr Med Res Opin* 22:185-198.

## *La Creazione di Italian Brain Council: il Ruolo Propulsore della Farmacologia Italiana*

*Monica Di Luca*

“Promuovere in Italia la ricerca sia clinica che di base, per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche”: è con questo obiettivo che, il 6 Dicembre 2006 a Milano, è stato fondato ufficialmente Italian Brain Council (IBC), sotto la spinta della Società Italiana di Farmacologia.

Seguendo la necessità di coordi-

nare gli sforzi di tutti per azioni più efficaci, IBC si pone come un'organizzazione che vede federate e coordinate le maggiori società italiane coinvolte nello studio del cervello, da diversi punti di vista. IBC raggruppa infatti Società Scientifiche Italiane tra cui: la SIF (Società Italiana di Farmacologia), la SIN (Società Italiana di Neurologia), AIP (Associazione Italiana Psicoge-

riatria), la SINPF (Società Italiana di Neuropsicofarmacologia).

Anche associazioni di pazienti fanno parte di IBC. In particolare, FIAN (Federazione Italiana Associazioni Neurologiche) è membro attivo di IBC: questa federazione è composta da 21 associazioni di pazienti che condividono lo scopo di sensibilizzare l'opinione pubblica in Italia, le istituzioni, i cittadini e

gli operatori sanitari sulle tematiche che coinvolgono le patologie neurologiche e le necessità di pazienti.

È forte la consapevolezza di una migliore cooperazione tra le diverse Società Scientifiche e non è la necessità di coordinare ricerche farmacologiche e cliniche sulle malattie neurologiche e psichiatriche: queste ricerche devono costituire aree integrate di estrema importanza in Italia.

Hanno accettato l'invito di IBC anche partner delle industrie farmaceutiche interessate e direttamente coinvolte nella ricerca e sviluppo di farmaci del sistema nervoso centrale. Farindustria delegherà a breve i propri delegati e, a rappresentanza delle industrie coinvolte nella produzione e sviluppo di dispositivi, è presente Medtronic Italia s.p.a.

La nostra Società di Farmacologia ha subito accolto con entusiasmo la presidenza di IBC e ha fatto proprie le idee e le progettualità di questa nuova iniziativa italiana.

Pertanto il Consiglio Direttivo dell'IBC risulta così composto:

Presidente: Giovanni Biggio (SIF)

Segretario: Monica Di Luca (SIF)

Membri:

Carlo Caltagirone (SIN)

Matilde Leonardi (FIAN)

Giorgio Racagni (SINPF)

Marco Trabucchi (AIP)

IBC si forma per gemmazione di European Brain Council (EBC) di cui IBC condivide la stessa struttura federativa e le stesse attività: European Brain Council nasce nel 2002 a Bruxelles, è formato da Federazioni Europee delle Società di Neurologia, Neurochirurgia, Neuroscienze, Psichiatria, organizzazioni di pazienti e industrie. Lo scopo della fondazione di EBC è stato quello di avere una voce che potesse rappresentare sia la ricerca di base che le necessità terapeutiche all'interno della Commissione e il Parlamento Europeo. Gli scopi di EBC sono quelli di promuovere la ricerca sia clinica che di base, migliorare la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.

Dal 2002 EBC collabora con successo con la Commissione Europea, ha sviluppato molti progetti importanti e ha creato un ufficio permanente a Bruxelles.

Allo stesso modo IBC, ponendosi come organo di convergenza delle società specialistiche coinvolte nello studio del cervello, delle associazioni dei pazienti e degli enti pubblici e privati di ricerca, dovreb-

be divenire una voce influente presso gli organismi deputati alla gestione, programmazione e finanziamento della ricerca con lo scopo finale di influenzare ed orientare le politiche della ricerca nazionale: IBC si pone l'obiettivo di ispirarsi all'attività già in corso in altri paesi europei che hanno permesso che la tematica "cervello" diventasse priorità degli interessi nazionali. Lo strumento più efficace per attuare quanto descritto precedentemente sarà l'attuazione di progetti di lavoro specifici attraverso i quali portare all'attenzione del pubblico e delle istituzioni problemi di rilevanza nazionale nell'ambito delle patologie cerebrali e del loro trattamento. IBC si propone quindi inizialmente la diffusione a livello nazionale dei progetti già definiti e pubblicati a livello Europeo dall'European Brain Council e prevede l'attuazione di progetti finalizzati specificatamente ed al contesto italiano. Il Consiglio Direttivo di IBC è già attivo e si è riunito per definire gli obiettivi primari del primo biennio di attività. Speriamo che tutti i soci attivi della nostra Società di Farmacologia siano disposti a collaborare con noi su questa nuova iniziativa che vede i farmacologi italiani coinvolti in prima linea.

## *Convegno Monotematico SIF Behavioral and Metabolic Aspects of Obesity and Eating Disorders*

*Silvana Gaetani e Vincenzo Cuomo*

Il 17 Marzo 2007 si è svolto a Roma, presso il Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza", il Convegno Monotematico SIF "Behavioral and metabolic aspects of obesity and eating disorders", organizzato dal Prof. Vincenzo Cuomo e

dalla Dr.ssa Silvana Gaetani. Il convegno si è aperto con il saluto del Prof. Franco Chimenti, Preside della Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza" e del Prof. Cuomo che ha illustrato gli scopi del convegno.

La giornata è stata articolata

in due sessioni di comunicazioni orali ed una sessione poster.

La prima presentazione, tenuta dal Prof. Gertjan van Dijk dell'Università di Groningen (Paesi Bassi) ha sottolineato il ruolo della leptina nella neurobiologia dei disturbi alimentari e dell'obesità, sia nell'uomo che in diversi

modelli animali. Uno di tali modelli si basa sull'esposizione a stress psicosociale che nell'animale da laboratorio induce non solo alterazioni della reattività emozionale e delle funzioni cognitive, ma anche del comportamento alimentare e dell'omeostasi energetica, con aumento del consumo di cibo e della massa grassa. Poiché tali effetti dipendono dalla concentrazione di grassi nella dieta, il Prof. van Dijk ipotizza che alterazioni del meccanismo di feedback negativo, mediato dalla leptina sul consumo di cibo, possano giocare un ruolo in tale modello.

Il modello di stress psicosociale è stato descritto in dettaglio dalla Dr.ssa Anna Moles, dell'Istituto di Neuroscienze del CNR di Roma, che ha utilizzato topi dominanti e topi subordinati sottoposti a diversi regimi dietetici contemporaneamente all'esposizione allo stress. Nella sua presentazione la Dr.ssa Moles ha dimostrato che, se alimentati con una dieta a basso contenuto calorico e scarsamente palatabile, sia i topi dominanti che i topi subordinati mostrano un consumo di cibo cumulativo maggiore rispetto ad animali controllo non sottoposti a stress psicosociale. Inoltre, al termine del periodo di stress, gli animali subordinati risultano più pesanti rispetto ai dominanti, effetto probabilmente legato al maggiore dispendio energetico dei topi dominanti, come suggerito dai risultati delle analisi calorimetriche indirette. Se i topi vengono alimentati con una dieta palatabile (cafeteria diet) la differenza di peso dei subordinati diventa ancora più evidente, ma in tal caso non vengono osservate differenze nell'assunzione calorica totale. Molto diversa risulta, invece, la scelta della qualità del cibo consumato, essendo ad elevato contenuto di grassi quello assunto dai topi subordinati, mentre ad elevato contenuto di

zuccheri quello consumato dai topi dominanti.

Un nuovo modello animale di obesità e di sindrome metabolica è stato l'oggetto della relazione del Prof. Enzo Nisoli del Centro per lo Studio e la Ricerca sull'Obesità dell'Università di Milano. Il Prof. Nisoli ha evidenziato come alla base dell'accumulo di tessuto adiposo e dell'insorgenza dell'insulino-resistenza, tipici della sindrome metabolica, ci sia un deficit del metabolismo energetico mitocondriale. Inoltre, sottolineando il ruolo dell'ossido nitrico nella biogenesi e nella funzione di tali organelli, ha dimostrato come l'ablazione del gene che codifica per la ossido nitrico sintasi (NOS-/-), rappresenti un ottimo modello murino transgenico di sindrome metabolica. Infatti il fenotipo dei topi NOS-/- è caratterizzato da accumulo di grasso viscerale, ipertensione, insulino-resistenza e riduzione della densità mitocondriale in diversi tessuti, tra cui l'adiposo ed il muscolare.

Sul tessuto adiposo è stata interamente focalizzata la presentazione del Prof. Saverio Cinti dell'Università di Ancona, il quale ha sottolineato come, sulla base delle conoscenze acquisite negli ultimi anni sulla morfologia e fisiologia del tessuto adiposo, si sia giunti al concetto di "organo" adiposo, in grado non solo di secernere importanti molecole a significato endocrino, paracrino e autocrino, ma anche di andare incontro a notevoli trasformazioni plastiche. Il Prof. Cinti, infatti ha illustrato come il tessuto adiposo bianco (WAT) ed il tessuto adiposo bruno (BAT) siano parte dello stesso "organo", e come le due componenti possano trasformarsi l'una nell'altra attraverso un processo di transdifferenziazione reversibile, che risulta farmacologicamente modulabile. Tale trasformazione è condivisa anche con altri tipi cellulari,

come le cellule epiteliali secernenti delle ghiandole mammarie, il cui numero aumenta durante l'allattamento grazie alla transdifferenziazione di cellule del WAT.

Il Prof. Claudio Pagano dell'Università di Padova ha evidenziato il ruolo del sistema endocannabinoide nell'adipogenesi e nel metabolismo del tessuto adiposo umano. In particolare, ha dimostrato come l'espressione dei recettori CB1, della FAAH, che metabolizza l'anandamide, della NAPE-PLD che è invece preposta alla sua sintesi, della MGL, che metabolizza il 2-arachidonilglicerolo, e della DLG coinvolta nella sua biosintesi, sia maggiore nel grasso sottocutaneo e/o viscerale di pazienti obesi, rispetto ai soggetti magri. Inoltre, il Prof. Pagano ha dimostrato che incubando colture primarie di adipociti umani con un agonista sintetico dei recettori CB1, il WIN 55,212-2, si può osservare l'aumento dell'uptake intracellulare di glucosio e della traslocazione di GLUT4 a livello della membrana plasmatica, senza peraltro rilevare variazioni nell'espressione di leptina ed adiponectina o di altri geni coinvolti nel metabolismo lipidico. Tali effetti, mediati dall'aumento del calcio intracellulare e dall'attivazione della PI3 chinasi, possono essere bloccati dalla somministrazione di un antagonista dei recettori CB1, come l'AM251.

Dal tessuto adiposo e dai meccanismi omeostatici periferici la presentazione del Prof. Carlo Polidori dell'Università di Camerino ha riportato l'attenzione ai sistemi di regolazione del comportamento alimentare che hanno un'azione prevalentemente centrale, come il neuropeptide nocicettina/orfanina FQ (N/OFQ). Dall'anno della sua scoperta, nel 1995 molti studi sono stati condotti allo scopo di elucidarne il meccanismo d'azione e di sviluppare molecole, ad azione antagonista o agonista, che per-

mettessero di modulare l'assunzione di cibo negli animali da laboratorio. Da tali studi è emerso che l'azione anoressizzante di N/OFQ è mediata dall'attivazione del recettore NOP, è massima quando la somministrazione del peptide è effettuata a livello del terzo ventricolo cerebrale o nel nucleo arcuato ed è accompagnata dalla ridotta espressione del neuropeptide anoressizzante CART a livello ipotalamico.

Il Prof. Antonio Torsello dell'Università di Milano-Bicocca ha focalizzato la sua presentazione su un altro peptide coinvolto nella regolazione del comportamento alimentare. Si tratta di un peptide sintetizzato a livello del tratto gastrointestinale noto con il nome di grelina, in grado di stimolare la secrezione di GH e l'aumento del consumo di cibo interagendo con i recettori GHS-R1a. Grazie alla sintesi di numerosi agonisti completi o parziali di tali recettori è emerso che l'azione endocrina ed extraendocrina possono essere disgiunte e che l'affinità in vitro per i recettori GHS-R1a non è predittiva degli effetti in vivo, suggerendo, pertanto, l'esistenza di diversi target recettoriali.

Un altro segnale periferico sintetizzato dal tratto gastrointestinale è stato oggetto della presentazione della Dr.ssa Silvana Gaetani dell'Università di Roma "La Sapienza". Il segnale in questione è un lipide endogeno, analogo dell'anandamide, l'oleoiletanolamide (OEA). Sebbene simile da un punto di vista biochimico all'anandamide, l'OEA non ha alcuna affinità per i recettori cannabinoidi ed, al contrario degli agonisti diretti di tali recettori, determina una inibizione del consumo di cibo in animali da laboratorio. L'effetto anoressizzante dell'OEA sembrerebbe prevalentemente periferico e mediato dall'attivazione dei recettori PPAR-alfa, che regolano l'espressione di diversi enzimi del

metabolismo lipidico. La somministrazione acuta di OEA induce probabilmente uno stato di sazietà, come suggerito dall'aumento della latenza al consumo di cibo o dell'intervallo tra due pasti successivi. L'effetto anoressizzante può essere osservato anche durante un trattamento cronico di animali iperfagici. In tal caso viene riscontrata anche una diminuzione significativa dell'aumento del peso corporeo, determinata non solo dal diminuito apporto calorico ma anche dalla stimolazione della lipolisi.

L'intervento della Dr.ssa Francesca Citrulli dell'Istituto Superiore di Sanità è stato incentrato sulla caratterizzazione comportamentale di un nuovo modello murino di longevità, ottenuto per ablazione del gene p66Shc. Un ridotto metabolismo delle specie reattive dell'ossigeno, una diminuzione della massa grassa ed una maggiore resistenza all'obesità caratterizzano il fenotipo dei topi p66Shc<sup>-/-</sup>. La Dr.ssa Cirulli ha messo in evidenza come tali alterazioni siano accompagnate da una diversa risposta a stimoli stressogeni, come ad esempio un aumento della soglia del dolore ed una riduzione della reattività emozionale. Tali differenze a livello comportamentale sono accompagnate da differenze a livello neurochimico, in particolare a carico del fattore neurotrofico BDNF i cui livelli cerebrali sono più alti rispetto ai topi wt, o delle prostaglandine PGE2 che invece risultano ridotte.

Il Dr. Franco Borsini della Sigma-tau ha presentato una comunicazione sui diversi target farmacologici, in parte bersaglio delle attuali terapie antiobesità, in parte al vaglio per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, mettendo soprattutto in evidenza i vari meccanismi d'azione, nonché gli effetti indesiderati riscontrati o prevedibili. Nonostante i numerosissimi brevetti su nuove molecole

a potenziale antiobesità il Dr. Borsini ha sottolineato come un trattamento efficace e sicuro per la terapia dell'obesità non è ancora disponibile e che la ricerca scientifica in tale direzione deve necessariamente considerare l'aspetto multifattoriale della malattia, utilizzando possibilmente modelli sperimentali che tengano conto di tale complessità.

Il convegno monotematico si è concluso con la presentazione del Prof. Alfonso Troisi dell'Università "Tor Vergata" di Roma sugli aspetti evolutivisti dell'obesità e dei disturbi alimentari. Il Prof. Troisi ha sottolineato come alla base della "epidemia dell'obesità" esista un profondo disaccoppiamento evolutivo tra il genoma umano, rimasto sostanzialmente invariato, e lo stile di vita, soprattutto negli aspetti inerenti il foraggiamento. Il soprappeso, l'obesità ed i disturbi metabolici che la caratterizzano sarebbero il risultato del maladattamento di un organismo che si è sviluppato in condizioni di fame e di necessità di procurarsi il cibo, proiettato in tempi molto rapidi in una condizione di abbondanza e di estrema accessibilità alle risorse.

Nel complesso il convegno monotematico ha offerto la possibilità di affrontare, sotto vari punti di vista, una problematica molto complessa, stimolando il confronto e la discussione, mettendo in evidenza i punti di forza della ricerca scientifica in tale ambito, nonché i suoi aspetti più critici.

Grazie al contributo della SIF non solo è stata garantita la registrazione gratuita al congresso, ma soprattutto è stata facilitata la partecipazione di giovani non strutturati. Ciò ha contribuito notevolmente ad un'ampia adesione, alla vivacità delle discussioni e del dibattito, dimostrando, ancora una volta come i convegni monotematici della SIF rappresentino eventi scientifici di notevole livello.

# La Prescrizione Razionale degli Antipsicotici

*Edoardo Spina e Giampaolo Velo*

Il 30 marzo 2007 si è tenuto a Messina, presso l'Aula Magna del Policlinico Universitario, un Corso di Aggiornamento, accreditato ECM, su "La prescrizione razionale degli antipsicotici". Il corso, organizzato dalla Sezione di Farmacologia Clinica della Società Italiana di Farmacologia (SIF), si è svolto con la collaborazione della Scuola di Specializzazione in Farmacologia dell'Università di Messina, diretta dal Prof. Edoardo Spina.

La tematica affrontata è di particolare interesse ed attualità. I farmaci utilizzati nel trattamento delle psicosi, cioè gli antipsicotici, comprendono composti di prima e seconda generazione. L'introduzione dei nuovi antipsicotici ha comportato degli indubbi vantaggi nel trattamento della schizofrenia, del disturbo bipolare e dei disturbi psicotici in generale, garantendo ai pazienti una migliore performance psicomotoria e cognitiva e favorendone l'inserimento in programmi di riabilitazione psico-sociale. Rispetto agli antipsicotici di prima generazione, i nuovi antipsicotici presentano infatti un più ampio profilo di efficacia ed una minore tendenza ad indurre effetti extrapiramidali. Alcune linee guida internazionali e diverse meta-analisi degli studi clinici controllati considerano i nuovi antipsicotici come i composti di prima scelta nel trattamento dei disturbi psicotici. Recentemente, tuttavia, è cresciuta nel mondo scientifico la preoccupazione sul reale profilo di tollerabilità e sicurezza

dei nuovi antipsicotici, soprattutto alla luce degli effetti metabolici (ad es. diabete, iperlipidemia ed obesità) e cardiovascolari (ad es. rischio di aritmie). In particolare, gli "alert" di agenzie regolatorie del farmaco nazionali ed internazionali hanno messo in guardia le professionalità sanitarie contro l'uso off-label dei nuovi antipsicotici nel trattamento dei disturbi psicotici e comportamentali della demenza a causa di un aumento del rischio di eventi avversi cerebrovascolari e di mortalità.

Nel corso della riunione, alla quale erano presenti il presidente della SIF, Prof. Giovanni Biggio, il presidente eletto della SIF, Prof. Achille Caputi, ed il coordinatore della Sezione di Farmacologia Clinica, Prof. Giampaolo Velo, sono state esaminate le attuali evidenze scientifiche su efficacia e tollerabilità di vecchi e nuovi antipsicotici nelle principali indicazioni d'uso, al fine di definire i criteri per una prescrizione razionale di questi farmaci. Durante la mattinata vi sono stati gli interventi del Prof. Biggio che ha trattato la neurobiologia della schizofrenia, sottolineando i progressi delle neuroscienze in questo settore, e del Prof. Filippo Drago (Catania), che ha descritto gli aspetti regolatori e normativi relativi alla prescrizione degli antipsicotici, evidenziando le recenti note AIFA sulla sicurezza cardiaca degli antipsicotici. Il Prof. Antonio Vita (Psichiatria, Università di Brescia) ha quindi passato in rassegna le attuali evidenze scientifiche in

tema di efficacia degli antipsicotici, sia nel trattamento della schizofrenia che del disturbo bipolare. La mattinata è stata conclusa da un intervento preordinato del Dr. Gennaro (Dipartimento di Salute Mentale, AUSL 5 Messina) che ha sottolineato le problematiche che le attuali normative in tema di prescrizione degli antipsicotici pongono nella pratica psichiatrica quotidiana. Il pomeriggio è stato introdotto dal Prof. Spina (Messina), responsabile scientifico dell'evento, che ha affrontato il tema della tollerabilità a lungo termine degli antipsicotici. Il Prof. Gambassi (Geriatrics, Università Cattolica Roma) ha quindi esaminato il ruolo degli antipsicotici nella popolazione anziana con particolare riferimento ai pazienti affetti da demenza associata a sintomatologia psichica e comportamentale. Infine il Dr. Barbui (Psichiatria, Università di Verona) ha trattato il tema del consumo degli antipsicotici presentando dati di farmacoepidemiologia del nostro paese.

Hanno moderato le sessioni i Proff. Meduri, Di Rosa, Zoccali (Psichiatria, Università di Messina) ed i Proff. Caputi, Sortino e Velo. Il corso ha visto un'ampia partecipazione di pubblico, costituito prevalentemente da psichiatri, neurologi e geriatri, sia universitari che ospedalieri, e dagli specializzandi delle scuole di Farmacologia e Tossicologia Medica. Le relazioni sono state seguite da un vivace dibattito che ha consentito un ulteriore approfondimento delle tematiche svolte.



# SANIT

## (Roma 18-21 Aprile 2007)

*Flavia Franconi*

Nell'ambito della 4° Mostra-Convegno Internazionale di Tecnologie, Mezzi e Servizi per la Salute (Roma 18-21 aprile 2007) (SANIT), organizzato dal Ministero della Salute con la partecipazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Centro Nazionale Trapianti, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Centro di Formazione Studi (FORMEZ), Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL), Istituto Superiore di Sanità (ISS), Federazione Nazionale Collegi Infermieri-Roma (IPAVSVI), sono stati affrontati numerosissimi temi di grande attualità riguardanti molte tematiche di cui ricordiamo quelle che hanno un particolare interesse per il farmacologo.

Infatti, il giorno 18 si sono svolti i convegni: "La ricerca sulle droghe e le dipendenze, quali priorità? Quale ruolo per l'istituzione ed i servizi?" e "Le Attività Regolatorie al servizio della salute" dove si è avuta una lettura da parte del Direttore Generale dell'AIFA dal titolo "L'importanza di una "Good Regulation" per un rapido accesso dei farmaci al mercato". Sempre nello stesso convegno è stato dedicato un intervento alla leggibilità del foglio illustrativo dei farmaci; il convegno è poi proseguito con interventi sull'informazione scientifica e sulla preparazione degli esperti in attività regolatorie.

Il giorno 19 aprile si è svolto un convegno sul doping da titolo "Sistema italiano nella lotta al doping. Il ruolo delle regioni- laboratori antidoping regionali" e nello stesso giorno è stata affrontata la tematica della formazione a distan-

za per medici ed infermieri dove è illustrato il progetto ECCE dell'AIFA. Il giorno successivo, si è affrontato un tema di particolare attualità e di grande importanza sociale dal titolo "Giornata di approfondimento e di confronto su cure palliative e malattie rare" dove è stato discusso il tema della terapia del dolore, dedicando spazio al ruolo del medico generale, senza trascurare l'accesso ai medicinali, i protocolli clinici, la formazione degli operatori farmaceutici e gli aspetti comunicazionali. Sempre il 20 Aprile sono stati anche organizzati i seguenti convegni intitolati "Pubblicità sanitaria: uso consapevole dei farmaci e dispositivi medici" e "Non più orfani: quali soluzioni per le malattie rare?" mentre il giorno 21 si è avuto un convegno dal titolo "Iniziativa del Forum Farmaceutico dell'Unione Europea", dove sono state discusse le problematiche relative all'informazione diretta del paziente, la valutazione dell'efficacia relativa della cura, la definizione dei prezzi e delle politiche dei rimborsi con la partecipazione di tutti gli attori del complesso scenario.

A mio avviso, questa edizione del SANIT si contraddistingue per la particolare attenzione dedicata alle categorie meno protette come gli adolescenti, i bambini, le donne. Infatti, il giorno 18 si è avuto il convegno "Salute del bambino e dell'adolescente" coordinato dalla Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute; ovviamente, la salute dei bambini ha trovato una sua collocazione anche nel convegno citato in precedenza sulle malattie orfane. Mentre, alla salute della donna sono state

dedicate due giornate, una coordinata dall'ISS dedicata al carcinoma della cervice, dove è stato fatto particolare riferimento ai programmi di screening ed all'attualissima prevenzione mediante la vaccinazione anti-HPV. Nell'altra, intitolata "La salute della donna", coordinata dalla Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute e moderata dalla Dr.ssa M. Cossutta (Consigliere del Ministro della Salute) e dal Dr. GB Ascone (Ministero della Salute), si è in parte concentrata l'attenzione su un aspetto fondamentale per la donna e la società: la maternità. Il percorso della nascita è stato affrontato sotto vari aspetti, compreso quello della sua umanizzazione, ad esempio attraverso la riduzione di pratiche inutili a partire dalla episiotomia ed al contenimento dei cesarei. Il Prof. D. Celleno ha affrontato il parto nella sua complessità psicologica, sociale, antropologica per arrivare al dolore nel parto e alle possibilità di controllarlo. Il percorso alla nascita, come ha illustrato il Dr. Michele Grandolfo, è anche un momento ottimale per la promozione della salute; perché le donne cominciano ad interrogarsi sugli stili di vita e l'adozione di abitudini più salutistiche (vedi riduzione e cessazione del fumo) che possono avere riflessi positivi su tutta la famiglia e sulla società. È stato poi affrontato anche il puerperio con la promozione dell'allattamento al seno.

Nella seconda parte della giornata, si sono affrontate diverse tematiche, quali la vita riproduttiva e quindi la sessualità degli adolescenti e, come ha ricordato la Dr.ssa A.

Kustermann, l'Europa ha individuato 5 aree prioritarie ed esattamente: informazione-educazione, servizi sanitari, accesso alla contraccezione, malattie sessualmente trasmesse, aborto volontario. La Dr.ssa Spinelli ha presentato i dati relativi all'interruzione di gravidanza volontaria che evidenziano una diminuzione costante, se si considera solo la popolazione italiana, mentre tale decremento, negli ultimi anni, sparisce se si considera la popolazione emigrata. Le numerose problematiche che stanno insorgendo nel pianeta salute di fronte alla multietnicità che caratterizza l'odierna società italiana sono state affrontate dalla Dr.ssa M. Diku. È stato poi affrontato, da parte della Prof.ssa GR. Montanari, la tematica degli screening per la prevenzione oncologica relativamente ai tumori del seno e della cervice. Poi è stata la volta della sterilità di coppia: gli aspetti femminili sono stati trattati dal Prof. Flamigni mentre quelli maschili sono stati affrontati dai Proff. Lenzi e Lombardo. Si è poi parlato dell'endometriosi come malattia sociale e della menopausa in relazione all'osteoporosi.

Interessante la relazione della Dr.ssa Quattrococchi che, attraverso

l'analisi degli stili di vita, ha infatti evidenziato che il consumo di alcol è in aumento nelle donne, comprese le adolescenti. Un altro dato, apparentemente paradossale, emerge quando si considera l'abitudine al fumo perché nelle donne è direttamente correlata al tasso di scolarizzazione, mentre negli uomini la correlazione è inversa. Infine, le donne, specialmente se anziane, si muovono molto meno rispetto agli uomini e sono ancora i maschi (giovani) a svolgere una attività fisica continuativa. La Dr.ssa R Michieli ha parlato della prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle donne, evidenziando le diversità del rischio cardiovascolare in funzione del sesso e dell'età. Infine la sottoscritta ha affrontato il problema della terapia farmacologica di genere, indicando la necessità che questa sia adeguatamente finanziata perché, come emerso anche dal convegno tenutosi a Gennaio a Maastricht, fare correttamente medicina di genere, nel caso specifico farmacologia di genere, significa almeno quadruplicare il numero dei gruppi sperimentali perché non è possibile non considerare la molteplicità delle donne che esistono in funzione della vita

riproduttiva. Quindi la ricerca orientata al genere è una ricerca onerosa dal punto di vista economico e perciò richiede speciali risorse che possono al momento attuale essere recuperate solo dai finanziamenti pubblici. Ovviamente, al di là delle singole relazioni, non posso che esprimere il mio personale ringraziamento al Ministro della Salute On. Livia Turco per tutte le iniziative che ha intrapreso in favore delle salute di genere. Come ha anche illustrato la Dr.ssa Cossutta, la salute della donna non misura solo la qualità e l'efficacia del sistema sanitario, ma comporta anche l'eliminazione di tutte le disuguaglianze. Inoltre, investire sulla salute delle donne, come ampiamente dimostrano gli studi della banca mondiale, significa offrire ritorni più elevati sotto forma di sviluppo più rapido, efficienza immediata, maggior risparmio e riduzione della povertà. Per attuare quando detto sopra il Ministro della Salute propone, per la prima volta nel nostro Paese, un Piano Intersettoriale per la salute della donna in accordo anche con l'OMS che ha stabilito che "alla salute della donna deve essere dato il più elevato livello di visibilità ed urgenza".

---

## *Notizie dalla Fondazione DEI*

*Alessandro Mugelli e Pierangelo Geppetti*

Le attività della Fondazione in questi primi mesi del 2007 hanno visto la conclusione di alcune iniziative e l'attivazione di altre, che riassumiamo brevemente ai Soci.

La Fondazione Italiana per l'educazione e studio dei farmaci (D.E.I.-ONLUS) della Società Italiana di Farmacologia ha come principale missione quella di favorire la conoscenza sui farmaci e sul loro

corretto uso tra gli specialisti e nella cittadinanza. Raggiungere il cittadino-paziente in modo da trasmettere una informazione corretta ed efficace in questo settore è impresa estremamente complessa e in genere non è perseguita con la necessaria attenzione, da società scientifiche ed altre istituzioni, principalmente per la carenza di appropriate strutture organizzati-

ve. Per tale motivo la Fondazione ha siglato recentemente un accordo con la BBS Software, una società che ha sviluppato un sistema chiamato Company TV. Tale sistema consiste in una applicazione TV digitale dedicata, che permette di realizzare postazioni informative interattive, grazie ad un **modulo On Demand** semplice ed intuitivo. Le postazioni saranno

consultabili nei punti in cui il cittadino-paziente si trova in attesa di una prestazione sanitaria (sale d'aspetto di ambulatori medici, strutture ospedaliere, farmacie), una situazione in cui egli è maggiormente predisposto a richiedere informazioni sui farmaci che gli verranno di lì a poco prescritti o consegnati. La Fondazione curerà la preparazione di brevi rubriche che, con un linguaggio semplice ed efficace, affronteranno temi relativi al farmaco e al suo uso corretto, consapevole e razionale. Dopo una fase sperimentale iniziale la collaborazione si estenderà a tutto il territorio nazionale coinvolgendo i vari Dipartimenti di Farmacologia, in modo che il cittadino-paziente riceva un'informazione appropriata, mediata da esperti del farmaco, quali i nostri colleghi Farmacologi delle varie sedi universitarie. La struttura tecnologica sarà visibile in occasione del prossimo Congresso della Società di Farmacologia a Cagliari.

Il libro intitolato "Il ruolo del Farmaco nel *Disease Management* in patologie croniche" è stato pubblicato (dicembre 2006) con il patrocinio della SIF e della Fonda-

zione ed è stato distribuito in oltre 30.000 copie principalmente ai medici di medicina generale. Sugli argomenti che il testo affronta, di grande interesse ed attualità per la sanità pubblica, la fondazione Menarini ha proposto di organizzare un convegno da tenersi a Firenze nel Febbraio 2008 con il patrocinio e la collaborazione della nostra Fondazione. Stiamo attivamente lavorando all'organizzazione del convegno per il quale prevediamo che un importante contributo sarà fornito da colleghi farmacologi.

Anche il progetto sul "dolore in clinica", già presentato ai soci e che ha visto la fruttuosa collaborazione tra Fondazione DEI della SIF con la Fondazione Alitti, sta aprendosi alla programmata fase di sviluppo a livello nazionale. Alcune sedi universitarie (Catania, Roma, Chieti, L'Aquila, Milano Bicocca, Trieste, Napoli II Ateneo e Firenze) hanno infatti aderito all'iniziativa che tende a migliorare le conoscenze della diagnosi e terapia delle patologie dolorose *da parte degli* studenti del VI anno della Facoltà di Medicina.

Infine, nell'ambito del Congresso di Cagliari, la Fondazione ha

proposto un simposio che si terrà Giovedì 7 giugno su "Efficacia e sicurezza di FANS tradizionali e COXIB". La Fondazione ha iniziato, con una certa lungimiranza, la sua attività nel 2003 con un evento ECM intitolato "Profilo di efficacia e sicurezza di FANS e COXIB". Da allora questo tema ha visto succedersi importanti eventi con ricadute, a volte drammatiche, sulla gestione di importantissime patologie e classi di farmaci e sulla vita dei pazienti. Crediamo che la Fondazione e tutti i Farmacologi debbano mantenere questo alto profilo nell'affrontare e magari anticipare i temi di maggiore impatto che dal farmaco ricadono sulla salute ed il benessere di tutti i cittadini. In occasione del Congresso di Cagliari durante il quale verrà eletto un nuovo Presidente ed un nuovo Consiglio Direttivo della SIF anche il Presidente, il Segretario e il Consiglio Direttivo della Fondazione rimetteranno formalmente il loro mandato, consapevoli che un percorso è stato iniziato, ma anche fermamente fiduciosi che ciò che è stato costruito possa consolidarsi e svilupparsi con la partecipazione di tutti i colleghi.

---

## Notizie dai Comitati Etici

*Renato Bernardini*

Un altro Farmacologo è stato chiamato alla Presidenza di un Comitato Etico di Azienda di Rilevanza Nazionale. Il Prof. R. Bernardini, Ordinario di Farmacologia presso la Facoltà di Medicina & Chirurgia dell'Università di Catania, è stato recentemente eletto Presidente del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Vittorio Emanuele – Ferrarotto – Santo Bambino di Catania, diretta

dal Dr. A. Mazzeo e che raccoglie un vastissimo bacino di utenza nella Sicilia Orientale, ma che attinge anche al resto della Regione e ad altre Regioni. Il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Vittorio Emanuele – Ferrarotto – Santo Bambino, presieduto fino allo scorso mese di febbraio dal Direttore Sanitario Dr. P. Cantaro e di cui il Prof. Bernardini è componente "storico" dal 1998, opera dal

1996 in base alle regole contenute in uno specifico statuto, in ottemperanza alle disposizioni della normativa nazionale vigente sulle sperimentazioni cliniche, esprimendo i propri pareri scientifici e valutazioni bioetiche in accordo alla Dichiarazione di Helsinki, e in adempimento delle norme di Good Clinical Practice, alle raccomandazioni di Organismi Internazionali e alla deontologia medica nazionale e

internazionale. Il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Vittorio Emanuele – Ferrarotto – Santo Bambino ha operato in questi anni con perseveranza e competenza, oltre che in grande assonanza alla normativa vigente, recependo in modo pionieristico alcune esigenze per il suo buon funzionamento già prima che venissero definite norme decretizie specifiche, anticipando in tal modo le necessità di tutte le componenti contribuenti al funzionamento stesso e cioè l'azienda ospedaliera, lo sperimentatore, lo sponsor e, in primis, i pazienti sottoposti alla sperimentazione clinica. Tale impegno è esitato in un progressivo miglioramento della trasparenza procedurale e della qualità delle delibere, fino al raggiungimento di standard competitivi a livello europeo. A tale successo del Comitato Etico dell'azienda Vittorio Emanuele ha contribuito l'impegno dei componenti, che hanno maturato una competenza integrata su varie tematiche attinenti a questa attività, ed in particolar modo, l'apertura dell'azienda verso un'attività che riveste oggi un ruolo di primo piano nelle proprie attività e costituisce oggi giustamente motivo di prestigio ed orgoglio. Riuscendo a superare in maniera costruttiva le diverse problematiche incontrate lungo il percorso inerenti diversi aspetti della sperimentazione, ad esempio il consenso informato, la modalità di applicazione delle

polizze assicurative in rapporto alle procedure sperimentali, l'attenzione alla farmacoeconomia, ed alla trasparenza degli studi proposti, il Comitato Etico presieduto dal Prof. Bernardini può oggi vantare speditezza nell'analisi delle sperimentazioni, standardizzazione del dialogo con gli sperimentatori per le verifiche intermedie e finali, armonizzazione continua con la normativa e forza attraente per sperimentazioni che vedono, sempre più spesso l'azienda Vittorio Emanuele come centro coordinatore. Il numero medio di studi clinici giunti all'esame del Comitato etico dell'Azienda nel corso dell'ultimo quinquennio è di circa 80 l'anno. Nel corso del 2006, ad esempio, sono stati esaminati 75 studi, di cui 44 sperimentali e 31 osservazionali, e 68 sono stati gli studi approvati alla conduzione clinica. Tra gli studi sperimentali (44), sono stati valutati 19 studi spontanei o *no-profit* (così definiti secondo il D.M. del 17 dicembre 2004) e 25 studi sponsorizzati. Tra le sperimentazioni cliniche esaminate una larga percentuale è stata rappresentata da studi di fase III (circa il 70%), seguita da studi di fase II (circa 25%), studi di fase IV (2%) e studi di altro tipo (3%). Pertanto il Comitato dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Vittorio Emanuele – Ferrarotto – Santo Bambino di Catania, che già in passato ha ricevuto plauso dall'Osservatorio del Ministero per la qualità delle prestazio-

ni erogate, ha recepito appieno le disposizioni della nuova normativa, dotandosi di una segreteria amministrativa e una segreteria scientifica ed avvalendosi di tredici componenti (Dr. SP Cantaro, Direttore Sanitario; Avv. G. Altavilla, esperto in materie giuridiche; Prof. F. Basile, clinico chirurgo; Prof. R. Bernardini, farmacologo; Dr. V Borzi, diabetologo; Dr. A. De Natale, esperto di bioetica; Prof. F. Di Raimondo, ematologo; Dr. A. Fichera, magistrato; Dr. D. Grimaldi, medico di medicina generale territoriale; Dr. V. Guardabasso, biostatistico; Dr.ssa F. Lo Monaco, farmacista; Prof. L. Nigro, infettivologo, rappresentante del volontariato per l'assistenza dei pazienti; sig.ra MG Torre, rappresentante del settore infermieristico), di cui sette non dipendenti dall'Azienda ospedaliera. La Segreteria Amministrativa è gestita dal Dr. A. Fichera, mentre la Segreteria tecnico-scientifica è composta dai Dr.i P. Giuffrida e M Scuderi tossicologi medici e S. Scarlata, igienista.

Tra le attività collaterali a sostegno delle attività di Comitato Etico sono in corso riunioni per l'aggiornamento continuo alla normativa ministeriale, nonché organizzazione di convegni cui verrà sicuramente richiesta la gradita ed autorevole presenza della SIF insieme a quella delle altre Istituzioni coinvolte in questa attività ormai grandemente articolata e di impatto determinante nella vita sanitaria del Paese.

## **SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano

e-mail: [franconi@uniss.it](mailto:franconi@uniss.it)

e-mail: [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it)

Internet site: <http://farmacologia-SIF.unito.it>

### **CONSIGLIO DIRETTIVO**

**Presidente:** Giovanni Biggio

**Presidente-eletto:** Achille Patrizio Caputi

**Segretario:** Pier Luigi Canonico

**Past President:** GianLuigi Gessa

**Consiglieri:** Mario del Tacca, Filippo Drago, Roberto Fantozzi, Teresita Mazzei, Giorgio Racagni, Marco Scatigna

### **Quaderni della SIF**

**Comitato di Redazione:** Giovanni Biggio, Gianugo Berti, GianLuigi Gessa, Francesco Rossi

**Direttore Responsabile:** Flavia Franconi

Pubblicazione iscritta nel Registro

Stampa

Tribunale di Milano in data 11

marzo 2005 - N° 528