



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

# **SIF Giovani Journal Club**

**Newsletter numero 06 – Ottobre 2017**

---

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

---

## **Sommario**

- ✓ Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen

*Autori SIF Giovani: Dott.ssa Giannuzzi Viviana, Dott.ssa Landi Annalisa, Fondazione per la Ricerca Farmacologica Gianni Benzi onlus, Valenzano*

- ✓ Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The Pharmacological Basis of the Alternative 2/1 Schedule

*Autori SIF Giovani: Dott.ssa Arrigoni Elena, Università di Pisa*

- ✓ A flavonoid agonist of the TrkB receptor for BDNF improves hippocampal neurogenesis and hippocampus-dependent memory in the Ts65Dn mouse model of DS

*Autori SIF Giovani: Dott.ssa Salvalai Maria Elisa, Dott.ssa Bortolotto Valeria, Università del Piemonte Orientale, Novara*

- ✓ Proneurogenic Effects of Trazodone in Murine and Human Neural Progenitor Cells

*Autori SIF Giovani: Dott.ssa Bortolotto Valeria, Dott.ssa Er Xiam Università del Piemonte Orientale, Novara*

**Rivista:**

Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017 Apr 3;12(1):64. DOI: 10.1186/s13023-017-0617-1

**Titolo:**

Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen.

**Autori:**

Giannuzzi V, Conte R, Landi A, Ottomano SA, Bonifazi D, Baiardi P, Bonifazi F, Ceci A.

**Dettagli autori SIF Giovani:**

GIANNUZZI VIVIANA. Fondazione per la Ricerca Farmacologica Gianni Benzi onlus, Via Abate Eustasio, 30 – 70010 Valenzano, Italy.

[vg@benzifoundation.org](mailto:vg@benzifoundation.org)

LANDI ANNALISA. Fondazione per la Ricerca Farmacologica Gianni Benzi onlus, Via Abate Eustasio, 30 – 70010 Valenzano, Italy.

[al@benzifoundation.org](mailto:al@benzifoundation.org)

**Breve descrizione dell'articolo:**

In questo lavoro abbiamo analizzato lo status dei farmaci orfani designati ed approvati fino a dicembre 2015 per la diagnosi, prevenzione e trattamento delle malattie rare. Per ogni farmaco, sono state estrapolate le seguenti informazioni: principio(i) attivo(i), data di designazione, indicazione orfana, nome commerciale, indicazione terapeutica, età approvata, natura genetica e se colpisce i bambini.

I risultati di questo studio indicano che in Europa sono state rilasciate 1264 designazioni orfane e 133 autorizzazioni per l'immissione in commercio per un totale di 179 indicazioni terapeutiche che coprono 122 malattie rare. Negli Stati Uniti, invece, sono state rilasciate 3082 designazioni orfane e 415 autorizzazioni per l'immissione in commercio per un totale di 521 indicazioni terapeutiche che coprono 300 malattie rare. Di particolare rilevanza è la percentuale di farmaci orfani approvati per i bambini: solo il 46.6% in Europa e il 35.2% negli Stati Uniti.

Infine, se si considerassero nell'insieme tutti i farmaci approvati, ci sarebbero 362 indicazioni terapeutiche in più in Europa e 72 negli Stati Uniti.

In conclusione, nonostante gli incentivi stanziati per lo sviluppo dei farmaci orfani, il numero di farmaci per le malattie rare è ancora limitato. Se considerassimo tutti i farmaci approvati nell'insieme, i pazienti beneficerebbero di vantaggi sostanziali in entrambe le aree geografiche.

**Rivista:**

Front Pharmacol. 2017 Aug 7;8:523. doi: 10.3389/fphar.2017.00523. eCollection 2017.

**Titolo:**

Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The Pharmacological Basis of the Alternative 2/1 Schedule

**Autori:**

Di Paolo A, Bracarda S, Arrigoni E, Danesi R

**Dettagli autore SIF Giovani:**

ARRIGONI ELENA - Clinical Pharmacology and Pharmacogenetic Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Via Roma 55, 56126 - [elena.arrigoni@hotmail.com](mailto:elena.arrigoni@hotmail.com)

**Breve descrizione dell'articolo**

Sunitinib, inibitore dei recettori del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR) e vascolare-endoteliale 2 (VEGFR2), viene ad oggi utilizzato per il trattamento di pazienti con carcinoma renale metastatico (mRCC). Infatti, sunitinib alla dose di 50 mg/giorno per 28 giorni ogni 6 settimane è efficace contro il mRCC e induce un incremento significativo nella sopravvivenza libera da progressione e complessiva. Inoltre, nel 30-50% dei pazienti, l'efficacia di sunitinib è controbilanciata dalla sua tossicità.

Recentemente, in letteratura, diversi studi hanno descritto uno schema modificato per la somministrazione di sunitinib, 50 mg/giorno per 14 giorni ogni 3 settimane (schema 2/1) anziché lo schema standard 4/2 (4 settimane dopo il trattamento e 2 settimane di riposo).

Da diversi studi condotti, lo schema alternativo 2/1 ha dimostrato un'efficacia identica rispetto al trattamento standard 4/2; tuttavia, lo schema 2/1 è caratterizzato da una ridotta incidenza di eventi avversi che consentirebbe una durata più lunga del trattamento e, di conseguenza, un più lungo controllo della malattia con un vantaggio terapeutico importante per i pazienti mRCC.

Questi risultati sono dimostrati dai dati farmacologici. Di notevole interesse, mediante modello farmacodinamico è stato dimostrato che l'aumento del rischio di tossicità raddoppia quasi ogni 8 giorni, spiegando quindi perché un trattamento di 2 settimane è privo di quelle tossicità gravi riportate durante il programma standard.

Dall'analisi di questi risultati si evidenzia come la pianificazione della somministrazione farmacologica mediante modifica razionale dei regimi standard, possa avere un importante impatto sulla tollerabilità e l'efficacia farmacologica di sunitinib in pazienti mRCC.

**Rivista:**

Experimental Neurology, 2017 Sep, 298, 79-96PubMedPMID: 28882412

**Titolo:**

A flavonoid agonist of the TrkB receptor for BDNF improves hippocampal neurogenesis and hippocampus-dependent memory in the Ts65Dn mouse model of DS.

**Autori:**

Fiorenza Stagni, Andrea Giacomini, Sandra Guidi, Marco Emili, Beatrice Uguagliati, Maria Elisa Salvalai, Valeria Bortolotto, Mariagrazia Grilli, Roberto Rimondini, Renata Bartesaghi.

**Dettagli autore SIF Giovani:**

MARIA ELISA SALVALAI: Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara  
[mariaelisa.salvalai@uniupo.it](mailto:mariaelisa.salvalai@uniupo.it)

VALERIA BORTOLOTTO: Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara  
[valeria.bortolotto@uniupo.it](mailto:valeria.bortolotto@uniupo.it)

**Breve descrizione dell'articolo:**

La Sindrome di Down è una malattia del neurosviluppo caratterizzata da disabilità cognitiva. Una ridotta neurogenesi, già in fase fetale, e una difettosa maturazione neuronale sono considerate essere le principali cause delle alterazioni cerebrali dettate dalla trisomia del cromosoma 21. Ad oggi non esiste una terapia farmacologica che corregga questi difetti, ma dati in letteratura mostrano che è possibile ripristinare la neurogenesi e la maturazione dei neuroni intervenendo in una precisa finestra temporale durante lo sviluppo. Nella maturazione del cervello gioca un ruolo fondamentale il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF) che lega specificamente il recettore TrkB. Il recente *screening* di una libreria di composti ha identificato il flavone derivato *7,8-Dihydroxyflavone (7,8-DHF)*. Questo composto, a differenza del BDNF, è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e legare con alta affinità e specificità il recettore TrkB. Topi Ts65Dn, modello per la Sindrome di Down, trattati sottocute con 7,8-DHF dal giorno p3 al p15 hanno mostrato un significativo aumento del numero dei precursori neurali nel giro dentato dell'ippocampo, un ripristino del numero delle cellule dei granuli, della densità delle spine dendritiche e dei livelli presinaptici della proteina sinaptofisina. Gli animali trattati da p3 fino a p45/p50 hanno mostrato un miglioramento nella memoria e nell'apprendimento connesso al ripristino dell'anatomia e della funzionalità ippocampale. Questi dati mostrano che il trattamento con 7,8-DHF durante l'immediato periodo postnatale ripristina in gran parte i difetti di sviluppo cerebrale dettati dalla trisomia, suggerendolo come potenziale terapia traslazionale nella Sindrome di Down.

**Rivista:**

ACS Chemical Neuroscience. 2017 Jul, doi: 10.1021/acschemneuro.7b00175

**Titolo:**

Proneurogenic Effects of Trazodone in Murine and Human Neural Progenitor Cells

**Autori:**

Valeria Bortolotto, Francesca Mancini, Giorgina Mangano, Rita Salem, Xia Er, Erika Del Grosso, Michele Bianchi, Pier Luigi Canonico, Lorenzo Polenzani, Mariagrazia Grilli

**Dettagli autore SIF Giovani**

VALERIA BORTOLOTTA: Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara

[valeria.bortolotto@uniupo.it](mailto:valeria.bortolotto@uniupo.it)

XIA ER: Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara

[er.xia@uniupo.it](mailto:er.xia@uniupo.it)

**Breve descrizione dell'articolo**

Negli ultimi anni è stato dimostrato che alcuni farmaci antidepressivi sono capaci di stimolare positivamente il processo di neurogenesi ippocampale adulta (ahNG), ovvero la formazione di nuovi neuroni nell'ippocampo dei mammiferi adulti, incluso l'uomo. Questo effetto potrebbe in parte essere responsabile della loro azione terapeutica. La disponibilità di farmaci antidepressivi come trazodone, caratterizzati da un meccanismo d'azione che coinvolge diverse classi di recettori per i neurotrasmettitori, rappresenta un'importante opportunità per ampliare le conoscenze relative alle loro peculiarità e per svelare il contributo delle diverse classi recettoriali nella modulazione della ahNG. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare, *in vitro*, gli effetti dell'antidepressivo trazodone (TZD) sulla ahNG utilizzando colture primarie di progenitori neurali ippocampali (NPC) derivati da topo adulto e progenitori neurali umani derivati da cellule staminali pluripotenti indotte. Abbiamo dimostrato che TZD è capace di aumentare il differenziamento neuronale sia di NPC murini che umani e che questa azione è mediata dal suo antagonismo per il recettore 5-HT<sub>2a</sub>. Nei progenitori murini è coinvolto anche l'antagonismo per il recettore 5-HT<sub>2c</sub>. A valle dell'azione proneurogenica di TZD è inoltre necessaria la traslocazione nucleare del fattore di trascrizione NF-κB. Questo lavoro di caratterizzazione farmacologica di TZD ha svelato nuove e rilevanti informazioni sul ruolo sia positivo che negativo svolto della trasmissione serotoninergica nel differenziamento neuronale dei progenitori neurali *in vitro*.

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF Ricerca di Base" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

**RICEZIONE NEWSLETTER**

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311 - [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).