



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 180
23 febbraio 2017
Anno XVII

IN QUESTO NUMERO:

1. **NUOVE STRATEGIE FARMACOLOGICHE** per le **EPILESSIE**: il **RAPPORTO** della **XIII CONFERENZA** di **EILAT** sui **NUOVI FARMACI ANTIEPILETTICI**
2. **REAZIONI AVVERSE ASSOCIATE** all'USO di **INTEGRATORI DIETETICI** a **BASE** di **RISO ROSSO FERMENTATO**: le **SEGNALAZIONI** PERVENUTE al **SISTEMA** di **SORVEGLIANZA ITALIANO** sui **PRODOTTI NATURALI**
3. **SIGNIFICATO e NATURA** della **PROFESSIONE MEDICA**: dal **"PAZIENTE REALE"** al **"PAZIENTE DIGITALE"**
4. **IL SITO WEB**: **CORSI** di **LINGUA INGLESE GRATUITI**

1. NUOVE STRATEGIE FARMACOLOGICHE per le EPILESSIE: il RAPPORTO della XIII CONFERENZA di EILAT sui NUOVI FARMACI ANTIEPILETTICI

Giunta alla XIII edizione, la conferenza di Eilat è un evento internazionale che a cadenza biennale raduna scienziati di base e clinici interessati allo sviluppo di nuovi trattamenti farmacologici per le epilessie. Tale evento si è consolidato negli anni come un'importante occasione per discutere fra esperti sia gli aspetti metodologici inerenti lo sviluppo dei farmaci antiepilettici (FAE), sia i risultati degli studi più recenti sui composti sottoposti a studi preclinici e clinici. Diciotto i FAE presentati alla conferenza tenutasi a Madrid nel giugno del 2016: un farmaco approvato nel 2016 (brivaracetam); 12 farmaci in fase di sviluppo I-III e 6 agenti in fase di studio preclinico (*Epilepsia* 2017;58:181-221).

Del **brivaracetam** (BRI, Briviact®, UCB S.A., Belgio) ci eravamo già occupati l'anno scorso (vedi n° 171 di *neuro...Pillole*). Il suo sviluppo è riconducibile ad un programma d'identificazione di molecole dotate di un'alta affinità e selettività per la proteina 2A della vescicola sinaptica (SV2A), con una potenza ed efficacia superiore a quella del levetiracetam (LEV), e prive di effetti negativi sulle prestazioni di apprendimento e di memoria. Dati sperimentali hanno evidenziato un'affinità del legame alla proteina SV2A circa 15-30 volte maggiore per il BRI rispetto al LEV (*Eur J Pharmacol* 2011;664:36-44). Dal punto di vista farmacocinetico, è importante ricordare che il BRI è eliminato per il 90% per via metabolica, mediata in parte dal citocromo P450 (isoenzima CYP2C19). Questo aspetto lo potrebbe rendere meno maneggevole rispetto al LEV, eliminato quasi esclusivamente per via renale, per le potenziali interazioni metaboliche con farmaci induttori e/o inibitori del citocromo P450.

Fra i farmaci in fase di sviluppo clinico troviamo agenti caratterizzati dai più disparati meccanismi d'azione.

L'**adenosina** ad esempio è un neuromodulatore endogeno con effetto antiepilettico, il cui rilascio durante le crisi contribuirebbe a limitarne l'estensione e la durata (*Neuropharmacology* 2016; 104:131-9). All'adenosina sono stati attribuiti anche effetti sui

meccanismi epigenetici coinvolti nei processi di epilettogenesi (*J Clin Invest* 2013;123:3552-63). Le concentrazioni cerebrali di adenosina sono sotto il controllo metabolico dell'enzima adenosina chinasi (ADK); già all'inizio degli anni 2000 erano stati sviluppati degli agenti inibitori delle ADK, esplorati nella soppressione delle crisi epilettiche, nel trattamento del dolore cronico e di condizioni infiammatorie. L'utilizzo di tali agenti è però limitato da importanti effetti avversi sistemici (diminuzione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, della temperatura corporea; sedazione). I ricercatori puntano ora allo sviluppo di inibitori dell'ADK specifici per l'isoforma nucleare dell'enzima, coinvolta negli effetti terapeutici antiepilettogeni, limitando l'azione della isoforma citoplasmatica, che controlla prevalentemente gli effetti dell'adenosina a livello sistemico.

Il **cannabidiolo** è un derivato non psicoattivo della *Cannabis Sativa*, già da tempo utilizzato nel trattamento delle epilessie, in varie formulazioni, la cui efficacia non è supportata da evidenze cliniche controllate (*Neurology* 2014;82:1556-63). La casa farmaceutica produttrice della formulazione liquida di cannabidiolo (Epidiolex®, GW Pharmaceuticals, USA) ha iniziato un piano di sviluppo completo di questa formulazione, attualmente in fase clinica III per la sindrome di Dravet (per la quale è già designato come farmaco orfano), la sindrome di Lennox-Gastaut, la sclerosi tuberosa complessa e gli spasmi infantili. Un altro fitocannabinoido derivato della *Cannabis Sativa* è la **cannabidivarina**, attualmente in fase di studio II per il trattamento delle crisi focali negli adulti.

L'*Huperzia serrata* è una pianta originaria della Cina e dell'India, il cui principale componente, l'**uperzina A**, è un alcaloide in grado di inibire l'azione dell'acetilcolinesterasi cerebrale prevenendo la degradazione dell'acetilcolina. E' usato come integratore nel trattamento del declino cognitivo correlato all'età (*Neuroreport* 1996;8:97-101). L'uperzina A ha mostrato in modelli animali anche potenti effetti anticonvulsivanti, mediati da un aumento del tono gabaergico; la forma sintetica di questo alcaloide (**BIS-001**) è ora in fase di studio II per la sindrome di Dravet ed epilessie parziali complesse.

A cura di **Manuela Contin**

**2. REAZIONI AVVERSE ASSOCIATE
all'USO di INTEGRATORI DIETETICI a
BASE di RISO ROSSO FERMENTATO: le
SEGNALAZIONI PERVENUTE al SISTEMA di
SORVEGLIANZA ITALIANO sui PRODOTTI
NATURALI**

Il **riso rosso fermentato** è un rimedio appartenente alla medicina tradizionale cinese, che lo utilizza per migliorare la circolazione del sangue ed i processi digestivi. E' ottenuto dalla fermentazione del comune riso da cucina ad opera di un particolare lievito, chiamato *Monascus purpureus* che con i suoi pigmenti rossi conferisce al riso il tipico colore rosso. Durante il processo di fermentazione vengono prodotte fra le altre delle sostanze denominate monacoline, rappresentate per circa il 90% dalla **monacolina K**, la cui struttura chimica è identica alla **lovastatina**, capostipite delle **statine**, classe di farmaci utilizzati nel trattamento dell'ipercolesterolemia. Integratori dietetici a base di riso rosso fermentato sono largamente utilizzati nei paesi occidentali, promossi come prodotti da banco per migliorare genericamente lo stato di salute, e spesso proposti come ipocolesterolemizzanti "naturali", in alternativa ai farmaci di sintesi, in soggetti che hanno mostrato intolleranza alle statine (*Ann Intern Med* 2009;150:830-9). E' stato stimato che una dose di riso rosso contenente dai 5 ai 7 mg di monacolina K (lovastatina naturale) possiede un'efficacia pari ad una dose di 20-40 mg di lovastatina sintetica nell'abbassare i livelli ematici di colesterolo LDL (*Curr Atheroscler Rep* 2011;13:73-80), suggerendo che anche altri componenti del riso rosso fermentato contribuiscono all'effetto ipocolesterolemizzante. E che si tratti di prodotti da utilizzare con cautela, dietro consiglio e controllo medico, lo dimostra un lavoro appena pubblicato che riporta le segnalazioni di reazioni avverse associate a prodotti naturali pervenute al sistema di fitosorveglianza italiano, fra il 2002 e il 2015 (*Br J Clin Pharmacol* 2017.Jan 17.doi: 10.1111/bcp.13171). Delle 1261 segnalazioni pervenute, 52 (4%) hanno interessato preparati a base di riso rosso fermentato: 20 a carico del sistema muscoloscheletrico e connettivo (mialgia e/o aumento della creatinfosfochinasi, ivi compreso un caso di rhabdmiolisi); 12 reazioni gastrointestinali (nausea, vomito, dolori addominali, talvolta diarrea); 10 reazioni avverse epatiche (6 casi di epatite acuta); 9 reazioni cutanee; 4 casi classificati come "altri tipi di reazioni" (sospette interazioni con altri farmaci/prodotti co-assunti). Il tempo d'insorgenza delle reazioni avverse, specie quelle epatiche e muscolari, è risultato relativamente rapido, entro il primo mese di trattamento in un terzo dei casi. In 13 soggetti (25%) la reazione ha richiesto il ricovero in ospedale; la probabilità dell'associazione tra reazione avversa e prodotto assunto è risultata certa in 1 caso, probabile in 31, possibile in 18, improbabile in 3 e non valutabile in 2 casi. Gli autori dell'indagine osservano quindi che "il profilo di rischio del riso rosso fermentato è simile a quello delle statine" ed auspicano che si continui a monitorare la sicurezza dei prodotti definiti "naturali", al fine di definirne il profilo di rischio, e promuoverne un'assunzione sempre più consapevole.

A cura di Manuela Contini

**3. SIGNIFICATO e NATURA della PROFESSIONE
MEDICA: dal "PAZIENTE REALE" al "PAZIENTE
DIGITALE"**

In un interessante articolo apparso recentemente sul *New England Journal of Medicine*, due medici internisti americani riflettono sui profondi cambiamenti che hanno interessato la professione medica negli ultimi decenni, in particolare nei rapporti con il paziente (*N Engl J Med* 2016;375:1813-15). Gli autori lamentano che l'avvento dell'informatica ha spostato il fulcro del rapporto medico-paziente dal contatto fisico e umano ad una interazione "digitale" col paziente (per il quale è stato coniato il termine di "iPatient") (*N Engl J Med* 2008;359:2748-51), fatta di cartelle, tracciati, immagini e referti elettronici. Si stima che medici e specializzandi in ospedale trascorrono più del 50% della propria giornata lavorativa davanti al computer, alle prese con la compilazione di cartelle cliniche elettroniche, richieste di esami tramite applicativi spesso complessi, compiti burocratici, con ripercussioni negative in termini di tempo dedicato al paziente "reale" e di stress da parte dei medici stessi (*JAMA* 2015;314:2373-83). Nonostante la retorica sulla centralità del paziente, sottolineano i due autori, il paziente rischia in realtà di non essere più al centro del sistema. Situazioni su cui riflettere, e nelle quali non è difficile riconoscersi anche nei nostri ospedali, sia come operatori sanitari, sia come pazienti.

A cura di Manuela Contini

**4. IL SITO WEB: CORSI di LINGUA INGLESE
GRATUITI**

Conoscere la lingua inglese è sempre più importante per chi vuole lavorare in ricerca. Tra le tante offerte di corsi di lingua, segnaliamo in questo numero le **risorse disponibili in rete gratuitamente**. Il miglior punto di partenza è <http://www.englishgratis.com/>, vero è proprio repertorio di risorse gratuite per l'apprendimento della lingua inglese. Su [Youtube](https://www.youtube.com/), poi, troverete decine di filmati per migliorare la vostra comprensione e la pronuncia, come questo <http://www.youtube.com/watch?v=WVKFhg73SDQ>, a cura di Jacqueline Costa, docente di inglese medico-scientifico e autrice del volume "The Doctor is in", dedicato a migliorare la capacità di lettura dell'inglese delle riviste scientifiche.

A cura di Fiorenzo Albani

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
Via Foscolo 7, 40123 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

Direttore responsabile Manuela Contini

Redazione Fiorenzo Albani, Manuela Contini, Giovanna Lopane, Roberto Riva; **Segreteria di redazione** Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 1/8- 40139 Bologna

Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

<http://www.dibinem.unibo.it/>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06