

ATTUALITÀ IN PILLOLE a cura di Giovanni Felice

FARMACOPEA UFFICIALE  
RIVISTI E AGGIORNATI ALCUNI TESTI DELLA XII EDIZIONE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Risaliva al 2010 il precedente aggiornamento della Farmacopea ufficiale italiana, approvata nella sua versione originale con decreto del ministro della Salute del 3 dicembre 2008. Il tavolo tecnico, istituito dal ministro Lorenzin, era all'opera dal novembre dello scorso anno e con il decreto del 17 maggio 2018 sono state aggiornate alcune parti della XII edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana. Componenti del gruppo di esperti, che proseguirà anche nei prossimi mesi il lavoro di revisione, sono rappresentanti del ministero della Salute, dell'Istituto superiore di sanità, dell'Agenzia italiana del farmaco, della Federazione ordini farmacisti italiani, della Federazione nazionale unitaria titolari di farmacia, della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie, della Società Italiana Farmacisti Preparatori, dell'Associazione nazionale produttori principi attivi e intermedi per l'industria farmaceutica, dell'Associazione farmaceutici industria, dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare, dell'Associazione Nazionale Industrie Farmaci Generici, della Chemical Pharmaceutical Generic Association e di Farmindustria.



IMMUNIZZAZIONE  
CANCRO OVARICO, IL VACCINO FUNZIONA

Un vaccino personalizzato che "addestra" le cellule immunitarie aumentando le possibilità di sopravvivenza al cancro ovarico, con il doppio di donne sopravvissute in un arco di due anni. È il risultato ottenuto da uno studio pilota dell'Università della Pennsylvania, che ha coinvolto 25 donne. Quasi 8 donne su 10 che hanno ricevuto il vaccino insieme a farmaci immunoterapici sono sopravvissute per due anni, il 78% rispetto al 44% di coloro che hanno solo assunto medicinali. «La combinazione di chemioterapia e chirurgia è lo standard di cura, ma nell'85% dei pazienti la malattia si ripresenta e rimangono poche altre opzioni terapeutiche. Ma è stato dimostrato che circa il 55% delle pazienti con carcinoma ovarico ha una risposta immunitaria spontanea e questa risposta è correlata con una migliore sopravvivenza», ha affermato Lana Kandalaft, della Perelman School of Medicine dell'ateneo Usa, a guida dello studio. Il vaccino è prodotto prendendo le cellule immunitarie dal sangue della paziente, che vengono poi esposte a tessuto tumorale per "addestrarlo" a identificare e a infiltrarsi nelle cellule cancerose, annientandole. A un anno, il 100% delle donne vaccinate - tutte con tumore in stadio avanzato - era ancora viva rispetto al 60% di quelle che avevano ricevuto solo due farmaci.



2 giugno 2018  
FARMACIA NEWS  
DIABETE  
PRONTO UN TEST DELLA GLICEMIA ALTERNATIVO AL PRELIEVO DI GOCCIA DI SANGUE

Arriva una tecnologia che potrebbe mandare in pensione i tradizionali strumenti di controllo del diabete. Si tratta di un nuovo strumento di autocontrollo, presentato su *Nature Technology*, che misura lo zucchero nel sangue entrando a contatto con la pelle, evitando di pungere il dito per prelevare una goccia di sangue. L'apparecchio riesce a misurare i valori di glucosio nel liquido interstiziale appena al di sotto della pelle: testato su alcuni volontari ha riportato gli stessi risultati di quelli ottenuti con la tecnica tradizionale con la goccia di sangue dal dito. Una scoperta importante non solamente per i diabetici di tipo 1, che hanno assolutamente bisogno di monitorare di frequente e tutti i giorni i livelli di glucosio nel sangue, ma anche per il grande e sempre crescente numero di persone con diabete di tipo 2, ai quali il dispositivo permetterà di mantenere la concentrazione di zucchero nel sangue entro il range normale.

FORMAZIONE  
BORSE DI STUDIO IN ARRIVO DALLA FONDAZIONE GIMBE

Dopo le oltre 1.600 candidature nelle precedenti edizioni, è partito il bando promosso da Fondazione Gimbe per l'erogazione di 30 borse di studio, ciascuna del valore di € 800,00, destinate a laureati in Medicina e Chirurgia e professioni sanitarie e a specializzandi dei medesimi corsi di laurea. Le borse di studio sono a esclusiva copertura della quota di partecipazione a corso di formazione «Evidence-based Practice», che permette di acquisire l'Ebp core curriculum, un set di conoscenze, attitudini e skill certificato dall'Eu-Ebm Unity Project. Il corso si svolgerà a Bologna presso il Royal Hotel Carlton dal 16 al 19 gennaio 2019. Sarà possibile inviare la propria candidatura al bando entro le ore 12.00 del 21 settembre 2018 attraverso il sito: [www.gimbe.org/pagine/883/it/borse-di-studio](http://www.gimbe.org/pagine/883/it/borse-di-studio).

TUMORI  
+30% DELLE RICERCHE ONLINE PER PAROLA CHIAVE

Mente la ricerca oncologica cresce in laboratorio, online crescono le ricerche relative ai tumori. La parola "tumore", infatti, è una delle più cliccate su Google, con un aumento del 30% negli ultimi 6 mesi. Uno dei motivi, secondo l'Aiom, Associazione italiana di oncologia medica, «va individuato nelle dichiarazioni di alcuni personaggi famosi che hanno rivelato di essere stati colpiti dalla malattia o di averla sconfitta». Nell'ultimo decennio, osserva l'Aiom, sono cambiate le fonti da cui i cittadini ricavano notizie. I telegiornali sono usati abitualmente per informarsi dal 60,6% degli italiani, ma solo dal 53,9% dei giovani. La seconda è Facebook: vi ricorre il 35%, dato che sale al 48,8% fra gli under 30. Tra i mezzi utilizzati dai giovani, seguono i motori di ricerca

come Google (25,7%) e YouTube (20,7%). «Negli ultimi anni», conferma Stefania Gori, presidente nazionale Aiom e direttore del dipartimento Oncologico dell'ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar-Verona, «è aumentato in modo esponenziale il ruolo del social network, soprattutto quando la parola chiave da cercare è "cancro", con ricadute spesso positive per i malati. I social implicano velocità nella veicolazione del messaggio, ma il giornalista medico-scientifico non può scontentarsi in una comunicazione superficiale e a effetto, perché si occupa della vita delle persone. Informazione e medicina sono due facce della stessa medaglia, con un obiettivo comune: l'interesse dei cittadini e dei pazienti».

MICROBIOTA  
FLORA INTESTINALE, LA ALTERA UN FARMACO SU QUATTRO

Non solo gli antibiotici sono in grado di alterare la flora intestinale, ma anche alcuni tipi di farmaci. Lo dimostra uno studio basato sull'effetto di circa mille farmaci comuni, che ha riscontrato la capacità di 250 di essi di provocare alterazioni a carico del microbiota, la flora batterica residente nel nostro intestino. Ciò comporta una resistenza maggiore agli antibiotici. La ricerca, pubblicata su *Nature*, è stata condotta dal Dr. Bork del laboratorio europeo di Biologia molecolare. Bork ha dimostrato come su quattro farmaci di uso comune, almeno uno, anche se non antibiotico, blocca la crescita dei batteri intestinali, provocando quindi le medesime alterazioni causate dall'antibiotico. Il lavoro di Bork si è basato su uno screening di più di 1.000 farmaci di ogni classe terapeutica, studiando il loro effetto diretto su 40 batteri d'elezione del nostro microbiota. Oltre un quarto di essi, cioè 250 su 923, hanno effetti diretti sullo sviluppo di diverse specie batteriche.

OBESITÀ  
PER UNO STUDIO INGLESE È VIETATO DEFINIRE "IN SALUTE" LE PERSONE GRASSE

«Obesità salutare» è un ossimoro, e pertanto questa terminologia non può essere usata, in quanto fuorviante. Ad affermarlo è uno studio inglese condotto presso la Loughborough University, i cui autori riconoscono che

tra un obeso e l'altro c'è una grande variabilità biologica, ma invitano a studiarne le cause piuttosto che a etichettare come "in salute" gli obesi che non presentano patologie associate. È vero che vi sono soggetti che, pur essendo obesi, mostrano esami di laboratorio da manuale, perché non presentano per esempio ipertensione o diabete. Ma da qui a definirli in "buona salute" ce ne sono, sostengono gli autori dello studio. «È innegabile che l'obesità faccia male alla salute», afferma William Johnson (School of Sport, Exercise and Health Sciences presso la Loughborough University) tra gli autori dello studio, «ma ci sono chiare differenze tra un soggetto e l'altro sul "quanto" questa condizione possa essere nemica della salute».



RICERCA  
SCOPERTO IL MECCANISMO CHE REGOLA IL CICLO DI VITA E LA VITALITÀ DEI CAPELLI

Una nuova scoperta sui capelli spiega i meccanismi alla base del loro ciclo vitale. L'autofagia è un meccanismo delle cellule per smaltire materiale tossico o danneggiato. In una ricerca appena pubblicata sulla rivista *Plos Biology*, il gruppo di Benedetto Grimaldi dell'IT- Istituto Italiano di Tecnologia a Genova, in collaborazione con l'Università di Manchester, ha individuato un esempio di autofagia nell'uomo la quale è collegata alla vitalità di un particolare organo del corpo: il follicolo umano dei capelli. La scoperta ha risvolti nel campo cosmetico per individuare trattamenti per i capelli, ma anche oncologico: i "capelli di laboratorio" rappresentano un modello preclinico per valutare direttamente sull'uomo l'efficacia di nuovi composti terapeutici per la cura e la prevenzione

dei tumori. La ricerca è stata supportata da Airc, l'Associazione italiana per la ricerca sul cancro. «I risvolti dello studio potrebbero essere in ambito cosmetico e terapeutico», hanno spiegato gli esperti dell'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova, «prodotti che stimolano l'autofagia possono ritardare la caduta dei capelli o proteggerli da stress chimici associati a terapie farmacologiche. La ricerca ha, inoltre, una rilevanza più estesa in ambito medico e farmacologico, poiché fornisce un modello "umano" su cui testare direttamente l'efficacia di composti naturali o sintetici che, agendo sul processo autofagico, possono essere utilizzati per la cura e la prevenzione di diverse patologie, inclusi i tumori».

**CORSO ECM A DISTANZA  
MODULO DIDATTICO N°6****1. Introduzione**

La flora batterica del tratto gastrointestinale costituisce un vero e proprio ecosistema dinamico, la cui composizione presenta una variabilità interindividuale. Sebbene ci siano nuove evidenze che indicano che nell'uomo la colonizzazione batterica del tratto gastrointestinale inizi già in utero tramite la placenta, la maggior parte del microbiota<sup>1</sup> viene acquisito alla nascita dalla madre e continua a popolarsi attraverso l'alimentazione e il contatto con l'ambiente esterno (Figura 1). Il microbiota del neonato si evolve rapidamente nell'arco dei successivi 2-3 anni fino a raggiungere una composizione simile a quella dell'adulto. I primi anni di vita sono perciò molto importanti e devono essere visti come un periodo di estrema vulnerabilità; infatti, perturbazioni del microbiota in questa fase possono avere un impatto considerevole sullo sviluppo dell'organismo *in toto*, cervello compreso, e sulla predisposizione a sviluppare malattie nel corso della vita.

Anche altri distretti corporei ospitano un proprio microbiota, come la pelle, la mucosa vaginale e il tratto respiratorio, e più recentemente è stata riscontrata la presenza di microbi in aree quali la ghiandola mammaria, l'uretra e la vescica. La relativa abbondanza dei *phyla* differisce in funzione dei vari distretti del corpo, inoltre, la dieta (i carboidrati costituiscono una fonte importante di nutrimento per il microbiota) e la distribuzione geografica contribuiscono a diversificare la composizione del microbiota non solo fra i vari individui, ma all'interno dello stesso individuo. È ormai riconosciuto che circa un terzo del microbiota è comune nella popolazione umana, mentre gli altri due terzi sono specifici per ciascun individuo. Di conseguenza, il microbiota può fornire un vero e proprio identikit della persona.

Microbiota e ospite vivono solitamente in simbiosi, tuttavia determinati eventi o situazioni possono provocare una condizione di disbiosi (cioè un'alterazione della composizione del microbiota) che è stata associata allo sviluppo di molteplici condizioni patologiche, quali per esempio dia-

<sup>1</sup> Con il termine microbiota si intende definire un complesso ecosistema di microrganismi composto da batteri, virus, protozoi e miceti che è soprattutto localizzato a livello del tratto gastrointestinale, mentre il termine microbioma si riferisce all'insieme del patrimonio genetico della totalità dei microrganismi, anche se spesso i due termini vengono utilizzati in modo intercambiabile.

bete e obesità (di cui si è scritto nell'articolo di C. Gazzaruso in questa stessa serie), infiammazione intestinale e patologie del sistema nervoso centrale (Rieder et al., 2017). Nonostante le conoscenze attuali rendano ancora difficoltoso poter definire la composizione di un "microbiota sano", la comunità scientifica è concorde nel ritenere che un microbiota sano debba rispondere a queste due caratteristiche: stabilità nella composizione e diversità di specie che lo costituiscono.

Il colon rappresenta il distretto del corpo più densamente popolato ( $10^{11}$  batteri/grammo di tessuto) e caratterizzato dal numero più elevato di unità tassonomiche e contenuti genetici riscontrati tramite analisi delle feci. In questo contesto, va tenuto presente che la sola popolazione intestinale è composta da oltre 4000 specie batteriche con un contenuto di cellule microbiche che arriva fino a  $10^{14}$ , un numero che è 10 volte superiore a quello delle cellule umane, mentre una porzione più piccola è costituita da virus, miceti e archea (Pacelli et al., 2016). Tale rapporto 10:1 fra cellule microbiche e umane è stato messo recentemente in discussione e, sebbene l'*American Academy of Microbiology* suggerisca una stima più conservativa che si aggira intorno a un rapporto 3:1, le evidenze sempre più crescenti sono tuttavia concordi nel sottolineare il potenziale impatto che il microbiota possa avere sulla salute dell'uomo (Rieder et al., 2017).

Nel tratto gastrointestinale, la maggior parte del microbiota è composto da batteri anaerobi che sono stati inglobati in 50 *phyla* batterici, anche se sono essenzialmente 4 quelli che predominano: Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria e Proteobacteria, dove i primi due includono il 90% delle specie batteriche descritte.

Nel corso della vita, dopo una lunga fase di relativa stabilità che caratterizza soprattutto l'età adulta, cambiamenti significativi nella composizione del microbiota si verificano in tarda età (Figura 1), aspetto che può rivestire una cruciale importanza nello sviluppo di quelle malattie neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer e il Parkinson, che sono più strettamente correlate con l'invecchiamento (Kelly et al., 2017). Nell'anziano aumentano gli anaerobi facoltativi determinando una variazione del rapporto fra le specie di Firmicutes (Gram-positivi) e Bacteroides (Gram-negativi), a vantaggio di questi ultimi, mentre, almeno nella popolazione occidentale, l'ecosistema dell'adulto è dominato da specie appartenenti ai Firmicu-

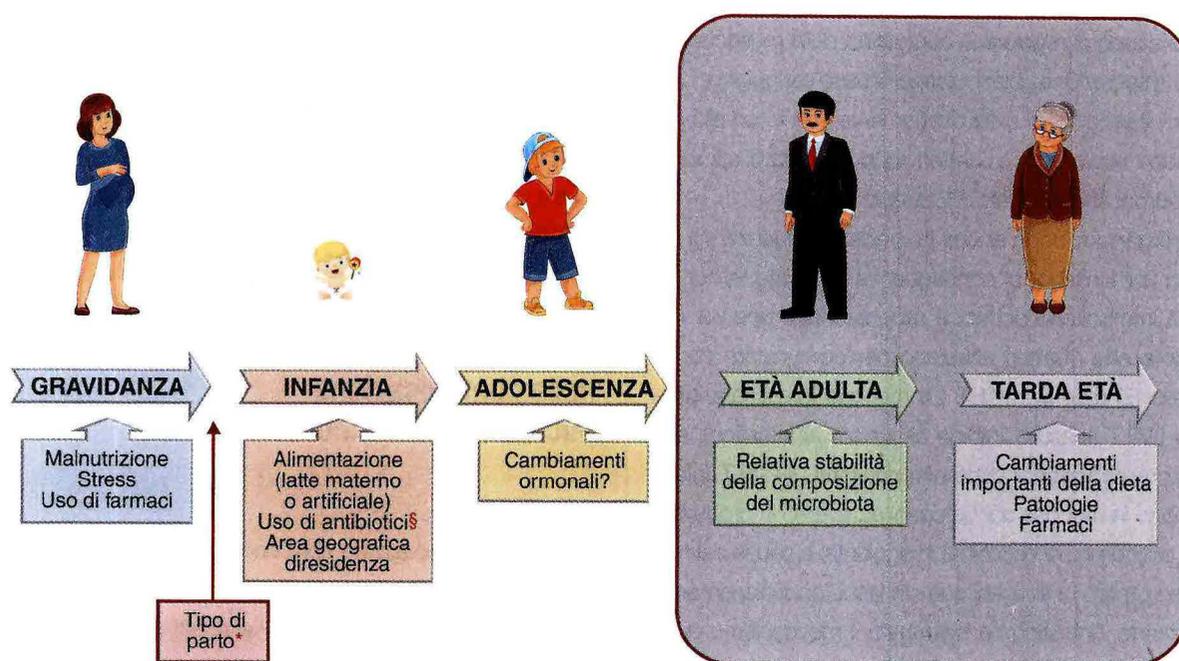


Figura 1. Principali fattori che influenzano la composizione del microbiota nel corso della vita. La vera e propria colonizzazione inizia alla nascita ed è fortemente influenzata dalla modalità del parto. Durante i primi anni di vita del bambino si assiste a una rapida evoluzione della composizione del microbiota. Successivamente, il microbiota raggiunge una fase di relativa stabilità, per poi subire cambiamenti significativi in tarda età dovuti soprattutto a variazioni importanti della dieta e alla presenza di patologie.

\*Si ricordi che la decisione sulla scelta del tipo di parto deve essere indipendente da considerazioni sul microbiota.

§ Si ricordi che l'utilizzo di antibiotici (anche nelle altre età) è sempre un'indicazione guidata da motivazioni cliniche.

tes. Inoltre, nella popolazione anziana si assiste a una diminuzione della diversità di specie batteriche, per esempio negli ultrasessantenni è stata riscontrata una marcata riduzione di Bifidobacteria (Gram-positivi appartenenti al *phyla* degli Actinobacteria). Tali cambiamenti sono primariamente guidati dalla dieta (considerata il fattore più importante nell'influencare la composizione del microbiota) che in questo periodo della vita subisce delle modifiche consistenti, anche dovute alla perdita delle sensazioni di olfatto e gusto, alle difficoltà di masticazione nonché alla caduta dei denti. In aggiunta, la minore biodiversità rispetto al microbiota dell'adulto potrebbe dipendere da una maggior morbilità associata all'età e, di conseguenza, al maggior utilizzo in generale di farmaci (Pacelli et al., 2016).

## 2. Asse microbiota-intestino-cervello

L'uomo e il suo microbioma si sono evoluti come un'unità cooperativa e tutti gli stadi evolutivi attraverso cui si è sviluppato il cervello umano si sono realizzati all'interno di questo ecosistema. Alla nascita, il cervello è approssimativamente costituito da 86 miliardi di neuroni che danno origine fino a  $10^{14}$  connessioni che formano dei circuiti

semplici. Questi ultimi vengono poi rinforzati attraverso l'uso ripetuto, generando circuiti via via sempre più articolati che portano alla formazione di *network* neuronali molto complessi. Lo sviluppo e la modulazione di tali circuiti richiede l'intervento di molteplici cascate molecolari che sono regolate da segnali provenienti sia dall'ambiente esterno sia da quello interno, fra questi un ruolo importante è svolto dalle vie del segnale che coinvolgono proprio l'asse microbiota-intestino-cervello (Kelly et al., 2017).

Sebbene distanti fra loro, il sistema nervoso centrale (SNC) è strettamente connesso con il tratto gastrointestinale di cui ne regola la funzione e l'omeostasi. A sua volta, la flora intestinale partecipa alla regolazione delle funzioni del SNC e influenza lo sviluppo e la progressione di patologie correlate al sistema nervoso stesso. Il cervello e l'intestino sono collegati tramite una varietà di vie che includono il sistema nervoso enterico (SNE), il nervo vago, il sistema immunitario oppure le sostanze prodotte dai processi metabolici sostenuti dai microrganismi intestinali. In particolare, il SNC trasmette informazioni al SNE tramite il sistema nervoso autonomo e il sistema neuroendocrino

con lo scopo di regolare la contrattilità della muscolatura liscia, la secrezione ghiandolare e il flusso sanguigno. L'intestino, invece, comunica direttamente con il cervello attraverso il nervo vago e i batteri sono in grado di stimolare i neuroni afferenti del SNE stesso.

I microrganismi sono anche in grado di influenzare il sistema immunitario, di conseguenza l'attivazione del sistema immunitario potrebbe rappresentare una via importante che i batteri utilizzano per comunicare con il cervello (Zhu et al., 2017). La mucosa intestinale, grazie al GALT (tessuto linfoide associato all'intestino), assicura un'importante difesa immunitaria. Il GALT infatti protegge la mucosa dai patogeni attraverso la produzione di anticorpi o di citochine. In aggiunta, a causa del notevole numero di antigeni con cui viene quotidianamente in contatto, l'intestino ha sviluppato il meccanismo della tolleranza<sup>2</sup> orale indotta, al fine di evitare l'ipersensibilità verso sostanze innocue, come gli antigeni della flora intestinale oppure il cibo. In questo contesto, studi recenti indicano che il microbiota è in grado di influenzare sia l'immunità innata sia quella acquisita e persino la tolleranza orale (Pacelli et al., 2016).

In seguito alla fermentazione di carboidrati complessi non digeribili introdotti con la dieta, i batteri anaerobi intestinali generano metaboliti come gli acidi grassi a catena corta (SCFA: *short-chain fatty acids*) quali acetato, propionato e butirrato. Per esempio, è stato osservato che gli SCFA sono in grado di influenzare alcuni aspetti della risposta immunitaria favorendo l'integrità della barriera intestinale. Nelle cellule eucariotiche il DNA è densamente impaccato nella cromatina, si tratta di una sorta di sovraravvolgimento del filamento di DNA attorno a un nucleo proteico costituito dagli istoni, le alterazioni di questi ultimi modificano la compattazione della cromatina permettendo o impedendo l'accessibilità dei geni al complesso sistema trascrizionale. Per esempio, l'acetilazione degli istoni è associata all'attivazione del processo di trascrizione e rappresenta un importante meccanismo epigenetico, intendendo con il termine epigenetica il complesso di eventi a carico del materiale genetico che ne regola la trascrizione senza modificarne la struttura, ovvero cambiamenti

che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo. Il butirrato è un importante regolatore epigenetico che influenza l'espressione genica mediante l'inibizione dell'istone deacetilasi (l'enzima che deacetila gli istoni) (Davie, 2003). Inoltre, il butirrato è in grado di regolare il differenziamento e l'espansione di diverse tipologie di cellule T (Pacelli et al., 2016).

<sup>2</sup> La tolleranza è la capacità del sistema immunitario di distinguere gli antigeni esogeni (*non-self*) innocui da quelli invece che possono rappresentare un pericolo per l'organismo.