

**Programma**

**Farmacogenetica e farmacogenomica**

- Reazioni avverse (ADR) e variabilità individuale nelle risposte ai farmaci: fattori che influenzano l'efficacia terapeutica e l'insorgenza di effetti collaterali.
- Definizioni: polimorfismo, mutazione, allele. Classificazione polimorfismi (SNPs, VNTR, INDEL...). Classificazione SNPs (cSNPs, pSNPs, rSNPs). SNPs sinonimi e non-sinonimi.
- Influenza dei fattori genetici nei processi farmacocinetici e farmacodinamici. Effetti dei polimorfismi genetici sul metabolismo del farmaco. Enzimi di fase I: CYP450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9). Farmaci: nortriptilina, codeina, tamoxifene, clopidogrel. Enzimi di fase II (NAT2, TMPT, UGT) e farmaci (isoniazide, antitumorali). Polimorfismi e trasportatori: p-glicoproteina, OAT1B1. Polimorfismi e bersagli terapeutici: recettori  $\beta_1$  e  $\beta_2$  adrenergici; farmaci:  $\beta$ -bloccanti, antiasmatici.
- Warfarin e polimorfismi di CYP2C9 e VKORC1.
- Farmaci antitumorali e biomarcatori farmacogenetici (5-FU, capecitabina – polimorfismi DPD, TS, OPRT; Irinotecano – polimorfismi UGT1A1; 6-Mercaptopurina – polimorfismi TPMT)
- Tecnologie di genotipizzazione (*low, medium, high, super-high throughput*).

**Riferimenti per lo studio**

Clementi - Fumagalli, Farmacologia generale e molecolare. Edra - **Capitolo 57**

Annunziato – Di Renzo, Trattato di Farmacologia. Idelson Gnocchi - **Capitolo 86**

Katzung (Trad. Preziosi), Farmacologia Generale e Clinica. Piccin - **Capitolo 5**

Goodman – Gilman / Le basi farmacologiche della terapia. Zanichelli - **Capitolo 7**

Altman – Flockhart – Goldstein. Principles of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Cambridge - **Capitoli 10 e 2**

**Il dolore**

- definizione (IASP) e classificazione del dolore
- meccanismi fisiopatologici periferici e centrali; trattamenti farmacologici
- stato e sfide della ricerca traslazionale:
  - modelli sperimentali pre-clinici (dolore acuto/cronico, infiammatorio/neuropatico): *hot-plate test, tail flick test, formalin test, CFA, carragenina; SNI, SNL, CCI*
  - studi quantitativi della sensibilità (*hot-plate, tail flick, Von Frey's, Haregreaves, test acetone*)
  - predittività modelli sperimentali (*conditioned place preference, mouse grimace scale, open-field, elevated maze*)
- Terapie innovative: la tossina botulinica. Biologia, farmacologia e tossicologia

**Riferimenti per lo studio**

C Bonezzi. Il dolore: aspetti generali e classificazioni. In: C Bonezzi, M Buonocore. Aspetti di fisiopatologia e terapia del dolore. AlfaWassermann (2013) <http://www.paviapainschool.it/public/pdf/Aspetti%20di%20fisiopatologia.pdf>

ML Sotgiu. Ricerca traslazionale in medicina e nel dolore. Pathos (2014) 21(2):5-6  
[https://www.pathos-journal.com/doc/2014\\_2\\_Editoriale\\_Sotgiu.pdf](https://www.pathos-journal.com/doc/2014_2_Editoriale_Sotgiu.pdf)

J Mao. Current challenges in translational pain research. Trends in Pharmacological Sciences (2012) 33(11):568-573

JR Deuis, LS Dvorakova and IV Deuis. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. Frontiers in Molecular Neuroscience (2017) 10:284 doi: 10.3389/fnmol.2017.00284 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5592204/pdf/fnmol-10-00284.pdf>

M Pirazzini, O Rossetto, R Eleopra e C Montecucco. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology and Toxicology. Pharmacological Reviews (2017) 69:200-235 [Escludere dallo studio i seguenti paragrafi: "Genetics and structure of Botulinum Neurotoxins and Their Progenitor Toxin Complexes" / "Autonomic Disorders" / "Urologic Pathologic Conditions" / "Gastroenterology and Proctologic disorders" / "Depression" / "Cosmetic uses" / "BoNT in Pregnancy"]

<http://pharmrev.aspetjournals.org/content/pharmrev/69/2/200.full.pdf>