

23.Novembre

Il cimitero dei “flop clinici” e delle biotecnologie abortite

*Se la prima volta non hai successo,
il paracadutismo non fa per te.*

Bill Murray

Nel 2022 importanti trials ed alcune biotecnologie emergenti sono crollate sotto il peso infido della sperimentazione clinica e delle turbolenze finanziarie, purtroppo il fallimento è sempre onnipresente nello sviluppo di farmaci e tecnologie. Ciò nonostante Scienziati e imprenditori non dovrebbero essere scoraggiati dal raggiungere il massimo per il prossimo miglior farmaco o per la creazione di innovazioni tecnologiche sempre più efficaci.

Thomas Edison diceva: *Non ho fallito. Ho solamente provato 10.000 metodi che non hanno funzionato.* Se ogni fallimento è un'opportunità per diventare più intelligente, il successo è l'abilità di passare da un fallimento all'altro senza perdere l'entusiasmo. Scienziati e imprenditori non dovrebbero essere scoraggiati dal raggiungere il massimo per il prossimo miglior farmaco.

Il fallimento deve essere il nostro insegnante, non il nostro becchino. Il fallimento è ritardo, non sconfitta. È un intoppo temporaneo, non un vicolo cieco.



Un anticorpo che il gigante farmaceutico **Roche** ha progettato per trattare il morbo di Alzheimer prendendo di mira la beta-amiloide, una proteina che si accumula nel cervello dei pazienti, ha fallito in due grandi studi clinici di fase 3.

Il 13 novembre ha comunicato che rispetto a un placebo, le iniezioni di **gantenerumab** hanno rallentato il declino cognitivo nei test standard solo del 6% o dell'8% negli studi che hanno arruolato quasi 2000 persone con demenza lieve dovuta all'Alzheimer.

Tale riduzione non era statisticamente significativa. Il farmaco ha rimosso meno beta-amiloide del previsto, il che secondo alcuni scienziati spiega il suo fallimento. La battuta d'arresto segue i risultati positivi all'inizio di quest'anno per un anticorpo anti-amiloide chiamato **lecanemab**, prodotto da Biogen ed Eisai.

Alla fine di questo mese sono attesi risultati più dettagliati su diversi farmaci anticorpali sono attesi alla riunione di Clinical Trials on Alzheimer's Disease.

Dopo un iniziale ma cauto ottimismo, la EDITAS MEDICINE sta accantonando il suo pionieristico trattamento di modifica genetica per una rara malattia ereditaria della cecità ed annunciato ieri che lo studio BRILLIANCE di EDIT-101 che tenta di utilizzare l'editor genetico CRISPR per il trattamento **dell'amaurosi congenita di Leber 10 (LCA10)** ha portato a miglioramenti della vista " clinicamente significativi " solo in 3 dei 14 pazienti.

L'amaurosi congenita di è un gruppo di malattie degenerative retiniche ereditarie causate da mutazioni in almeno 18 geni diversi. È la causa più comune di cecità infantile ereditaria, con un'incidenza di circa tre ogni 100.000 nati vivi in tutto il mondo. I sintomi di LCA compaiono entro i primi anni di vita, con conseguente significativa perdita della vista e potenzialmente cecità. La forma più comune della malattia, LCA10 o disturbo degenerativo retinico correlato a CEP290 , è un disturbo monogenico causato da mutazioni nel gene CEP290 ed è la causa della malattia in circa il 20-30% di tutti i pazienti con LCA.

Vedi allegato della EDITAS MEDICINE BRILLIANCE di EDIT-101

Nello studio, i pazienti hanno ricevuto un'iniezione sottoretinica di un virus modificato che trasportava materiale genetico che codifica componenti di CRISPR, un enzima di scissione del DNA e due filamenti di RNA per guidare la proteina verso le sue sequenze target. Per questo studio, CRISPR è stato progettato per eliminare una parte problematica di un gene chiamato **CEP290** , che codifica per una proteina necessaria alle cellule dei fotorecettori che gli occhi usano per percepire la luce. È stata la prima sperimentazione al mondo a iniettare direttamente il sistema di modifica genetica nel corpo, piuttosto che applicare CRISPR alle cellule delle persone in vitro e poi reinfonderle.

Due dei pazienti la cui vista è migliorata - una donna trattata all'inizio dello studio e un ragazzo di 14 anni trattato più di recente, entrambi hanno ricevuto dosi medie - avevano due copie difettose di **CEP290** . Il terzo paziente che ha avuto qualche beneficio aveva solo una copia ed era tra i cinque adulti nello studio

Solo circa 300 pazienti LCA10 negli Stati Uniti hanno due copie della mutazione **CEP290** . Poiché la rara situazione è l'unico modo trovato da Editas per prevedere se il trattamento funzionerà, il suo mercato potenziale è diventato molto più piccolo del previsto. L'azienda ha sospeso l'iscrizione al processo e ora sta cercando un collaboratore per continuare e aiutare a finanziare il programma

Diffusio₂n
Pharmaceuticals Inc.

Diffusione farmaceutica

Prodotto: TSC

Focus: Trattamento Ipossia

La terapia ha lo scopo di migliorare la diffusione dell'ossigeno nelle aree del corpo che hanno bassi livelli. La diffusione stava sviluppando la terapia in molteplici indicazioni tra cui polmonite, anemia e tumori

solidi. L'amministratore delegato Robert Cobuzzi Jr., Ph.D., ha affermato che la società ha annunciato la revisione strategica che TSC potrebbe trovare impiego come trattamento adiuvante per tumori solidi ipossici come il glioblastoma multiforme.

Forse quel lavoro continuerà sotto un nuovo ombrello se l'azienda riuscirà a trovare una parte interessata.



Exicuro

Prodotto: EXICURE

Focus: Atassia di Friedreich/Disturni neurologici

Ha riportato erroneamente i dati su un programma preclinico per gran parte dei primi nove mesi del 2021..

Prodotto: SCN9A

Focus: Gestione dolore

Sospeso tutto il lavoro di ricerca e sviluppo dopo gli insuccessi



Genocea

Prodotto: Tcell

Focus: Oncologia

Dopo aver presentato i dati relativi a cinque pazienti ha annunciato una revisione strategica che mirava a vendere tutta o parte dell'azienda e ha mandato il 65% dei suoi dipendenti a fare i bagagli.



H3 Biomedicina

Prodotto: H3B-6545

Focus: cancro del seno

Terminato alla fase 2 .



Kaleido

Prodotto: KB109

Focus: COVID-19

La sperimentazione è terminata a seguito di un richiamo di avvertimento della FDA relativa agli studi COVID-19. Poiché Kaleido ha visto le cose, non è stato necessario presentare un IND per studiare KB109 in COVID-19, perché il glicano sintetico è un alimento, non un farmaco. La FDA ha utilizzato il protocollo e il comunicato stampa di Kaleido per abbattere l'argomento, sottolineando che era ovvio che l'obiettivo della

sperimentazione clinica era valutare la sicurezza e l'efficacia dell'aggiunta di KB109 alle misure di auto-cura di supporto.



Orphazyme

Prodotto: Arimoclomol

Focus: Malattie neurodegenerative lisosmiali

Test clinici falliti per disturbi muscolari subentranti



Bone Therapeutics

Prodotto: Cellule allogeniche

Focus: terapia cellulare allogenica per le fratture tibiali ad alto rischio

Test clinici falliti con risultati modesti

Allegato della EDITAS MEDICINE

BRILLIANCE di EDIT-101

CAMBRIDGE, Mass., 17 novembre 2022 (GLOBE NEWSWIRE) --Editas Medicina, Inc. (Nasdaq: EDIT), una società di editing del genoma in fase clinica, ha annunciato oggi i dati clinici dello studio BRILLIANCE di fase 1/2 di EDIT-101, un farmaco *in vivo* per l'editing del genoma CRISPR/Cas9 in un webinar sponsorizzato dall'azienda. EDIT-101 è in fase di sviluppo per il trattamento della cecità dovuta all'amaurosi congenita di Leber 10 (LCA10, un disturbo degenerativo retinico correlato a *CEP290*) ed è progettato per riparare l'allele mutante IVS26 *CEP290* che colpisce circa 1.500 pazienti LCA10 nel NOI. Attualmente non esiste un trattamento efficace per questa malattia grave e rara. L'aggiornamento BRILLIANCE include i dati di sicurezza ed efficacia di tutti i 14 pazienti trattati fino ad oggi nello studio, che comprende 12 pazienti adulti e due pazienti pediatrici.

Tre dei 14 soggetti trattati hanno raggiunto una soglia di risposta avendo sperimentato miglioramenti clinicamente significativi nella migliore acuità visiva corretta (BCVA) (LogMAR >0,3) e hanno dimostrato miglioramenti consistenti in due dei seguenti tre endpoint aggiuntivi: test di sensibilità a campo intero (FST), corso di navigazione funzionale (VFN) o la qualità della vita della funzione visiva (VFQ).

Un esame delle caratteristiche basali dei pazienti responder al trattamento ha rivelato che due dei tre responder erano omozigoti per la mutazione IVS26 (2/2; 100% dei pazienti omozigoti trattati). Nel set di dati BRILLIANCE non sono state identificate altre caratteristiche di base che potrebbero preselezionare una popolazione di pazienti responder.

EDIT-101 è stato tollerato senza che siano stati osservati eventi avversi gravi oculari o tossicità dose-limitanti. La maggior parte degli eventi avversi erano lievi e previsti per il parto subretinico.

Poiché i pazienti LCA10 omozigoti per la mutazione *CEP290* IVS26 rappresentano una popolazione stimata di circa 300 nel NOI, la Società non porterà avanti questo programma in modo indipendente e cercherà di identificare un partner di collaborazione per continuare lo sviluppo di EDIT-101. Di conseguenza, Editas Medicina sta sospendendo ulteriori arruolamenti nello studio BRILLIANCE e continuerà il follow-up a lungo termine di tutti i pazienti che sono stati trattati fino ad oggi.

"I risultati dello studio BRILLIANCE forniscono una prova del concetto e importanti insegnamenti per i nostri programmi sulle malattie retiniche ereditarie. Abbiamo dimostrato che possiamo fornire in modo sicuro una terapia di editing genetico basata su CRISPR alla retina e ottenere risultati clinicamente significativi", ha affermato Gilmore O'Neill, MB,MMSc., Presidente e Amministratore Delegato, Editas Medicina. "Anche se non faremo progredire EDIT-101 da soli e abbiamo preso la decisione di sospendere l'iscrizione, abbiamo la comunità dei pazienti al primo posto e stiamo cercando un partner di collaborazione per portare avanti questo programma".

Informazioni su EDIT-101

EDIT-101 è un farmaco sperimentale basato su CRISPR/Cas9 in fase di studio per il trattamento dell'amaurosi congenita 10 di Leber (LCA10), eliminando l'allele mutante IVS26 CEP290. EDIT-101 viene somministrato tramite un'iniezione sottoretinica per raggiungere e consegnare il meccanismo di editing genetico direttamente alle cellule dei fotorecettori. EDIT-101 ha ottenuto la designazione di malattia pediatrica rara e farmaco orfano dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti e la designazione di prodotto medicinale orfano dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA).

Informazioni su BRILLIANCE

Lo studio clinico di fase 1/2 BRILLIANCE di EDIT-101 per il trattamento dell'amaurosi congenita di Leber 10 (LCA10), una malattia degenerativa della retina correlata a *CEP290*, è progettato per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di EDIT-101 in fino a 34 pazienti con questo disturbo. I siti di sperimentazione clinica stanno arruolando fino a cinque coorti per testare fino a tre livelli di dose in questo studio multicentrico in aperto. Sono idonei per l'arruolamento sia i pazienti adulti che quelli pediatrici (di età compresa tra 3 e 17 anni) con una gamma di valutazioni dell'acuità visiva di base. I pazienti ricevono una singola somministrazione di EDIT-101 tramite iniezione sottoretinica in un occhio. I pazienti vengono monitorati ogni tre mesi per un anno dopo la somministrazione e meno frequentemente per altri due anni successivi. Ulteriori dettagli sono disponibili su www.clinicaltrials.gov (NCT#03872479).

Informazioni su Editas Medicine

In qualità di società di editing del genoma in fase clinica, Editas Medicine si concentra sulla traduzione della potenza e del potenziale dei sistemi di modifica del genoma CRISPR/Cas9 e CRISPR/Cas12a in una solida pipeline di trattamenti per le persone che vivono con gravi malattie in tutto il mondo. Editas Medicine mira a scoprire, sviluppare, produrre e commercializzare farmaci genomici trasformativi, durevoli e di precisione per un'ampia classe di malattie. Editas Medicine è il licenziatario esclusivo di Istituto Ampio e la proprietà dei brevetti Cas9 dell'Università di Harvard e la proprietà dei brevetti Cas12a del Broad Institute per i farmaci umani. Per le ultime informazioni e presentazioni scientifiche, visitare www.editasmedicine.com.



Uno Spirometric-Lab per gli amici di WACI

Guglielmo Scala ha proposto un seduta di “Spirometria e test funzionali” per gli amici di WACI. da organizzare come appendice al WACI-22

Può essere utile consultare:

- Suarez VM et al. *Biomarkers of sequela in adult patients convalescing from COVID-19.* Adv Biomark Sci Technol. 2022 Nov 9.
- Esteban-Gorgojo let al. *The influence of BMI in asthma. Which traits are due to obesity and which to asthma and obesity phenotype?* J Investig Allergol Clin Immunol. 2022 Oct
- R PH, Gopalakrishna Mithra CA et al. , *Pulmonary Function Tests in Childhood Asthma: Which indices are Better for Assessment of Severity?* Indian J Pediatr. 2022 Jul 14.

Per una definizione più inclusiva della adolescenza

L'adolescenza è la fase della vita che va dall'infanzia all'età adulta e la sua definizione ha posto a lungo un enigma. L'adolescenza comprende elementi di crescita biologica e importanti transizioni di ruolo sociale, che sono entrambe cambiate nel secolo scorso. La pubertà precoce ha accelerato l'inizio dell'adolescenza in quasi tutte le popolazioni, mentre la comprensione della continua crescita ha innalzato la sua età finale fino ai 20 anni. Parallelamente, i tempi ritardati delle transizioni di ruolo, compreso il completamento dell'istruzione, il matrimonio e la genitorialità, continuano a spostare le percezioni popolari di quando inizia l'età adulta. Probabilmente, il periodo di transizione dall'infanzia all'età adulta ora occupa una parte più ampia del corso della vita che mai in un momento in cui forze sociali senza precedenti, tra cui il marketing e i media digitali, stanno influenzando la salute e il benessere in questi anni. Una definizione ampliata e più inclusiva di adolescenza è essenziale per un inquadramento appropriato dal punto di vista evolutivo delle leggi, delle politiche sociali e dei sistemi di servizio. Piuttosto che un'età di 10-19 anni, una definizione di 10-24 anni corrisponde più da vicino alla crescita adolescenziale e alla comprensione popolare di questa fase della vita e faciliterebbe investimenti estesi in una gamma più ampia di contesti. **Francesco Macri** ha elegantemente delineato la complicata relazione tra

uso dei social media e stress fornendo una prospettiva funzionale che distingue tra tre funzioni che i social media possono avere nelle fasi del processo di coping dello stress: come fattori di stress, come risorse e come coping Strumenti. La ricerca attuale fornisce prove del fatto che i social media possono causare stress, fungere da risorse e possono essere utilizzati come strumento per varie *strategie di coping*, ma non è chiaro quando i social media possano mitigare con successo lo stress. L'auspicio di **Francesco** è che la ricerca futura dovrebbe utilizzare progetti di ricerca più dettagliati che considerino i tempi di utilizzo dei social media, il contesto situazionale e il contenuto incontrato per determinare quando i social media servono quale funzione e quando i social media riducono o aumentano lo stress

Può essere utile consultare:

- Thapar A et al. , **Depression in young people**. Lancet. 2022 Aug 20;400(10352):617-631.
- Friedberg A et al **Resilience, Trauma, and Coping**. Psychodyn Psychiatry. 2022 Summer;50(2):382-409.
- Compas BE et al . **Coping, emotion regulation, and psychopathology in childhood and adolescence: A meta-analysis and narrative review**. Psychol Bull. 2017 Sep;143(9):939-991.

Una diagnosi per Alberto, 14 anni: asmatico?

Attraverso la "storia di Alberto" **Massimo Landi** ha chiaramente dimostrato come gli infiltrati cellulari infiammatori di eosinofili e cellule metacromatiche basofile sono utili indicatori dell'asma e possono costituire un prezioso criterio per il follow-up dei pazienti con questa condizione. In particolare la *conta degli eosinofili* nella citologia nasale dell'asma è utile per differenziare la rinite con un test cutaneo allergenico positivo dalla rinite con test cutaneo negativo..

L'obiettivo principale nella gestione dell'asma infantile è quello di consentire ai pazienti di condurre una vita normale e, quando possibile, di raggiungere una quasi completa libertà dai sintomi. La terapia dell'asma nei bambini consiste in tre modalità principali: a) controllo ambientale (evitamento dei fattori precipitanti noti), b) gestione farmacologica ec) immunoterapia specifica.

Può essere utile consultare:

- Merkus PJ et al. **Diagnosing asthma in children or adolescents/young adults?** It is time for a change! How timing is everything, also in clinical practice. Eur Respir J. 2020 Nov 5;56(5):2002687.
- Haktanir Abul M et al. **Severe asthma in children: Evaluation and management**. Allergol Int. 2019 Apr;68(2):150-157.
- Hoch H, Kattan M, Szeffler SJ. **Challenges in managing difficult-to-treat asthma in children: Stop, look, and listen**. Pediatr Pulmonol. 2020 Mar;55(3):791-794.

A caccia di Eosinofili

L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia Th2, guidata dall'antigene in cui l'infiammazione cronica ricca di eosinofili causa sintomi di disfunzione esofagea. I sintomi esofagei dovuti a EoE possono manifestarsi in diversi modi, tra cui bruciore di stomaco/rigurgito, vomito, disfagia, occlusione alimentare e persino dolore addominale. La diagnosi differenziale per EoE è ampia e può includere la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), le infezioni parassitarie e fungine, la malattia infiammatoria intestinale, la vasculite allergica, la malattia del tessuto connettivo e altri disturbi associati all'eosinofilia esofagea. L'EoE non trattato progredisce verso il rimodellamento esofageo, la rigidità e il restringimento del lume. La diagnosi di EoE si basa sulla presenza di eosinofilia esofagea maggiore o uguale a 15 eosinofili per campo ad alta potenza al microscopio ottico di routine dopo colorazione con ematossilina ed eosina. La diagnosi e la gestione dell'EoE continuano ad essere aggiornate con l'evolversi di nuovi concetti e letteratura. **Mauro Cavani** ha

magistralmente revisionato i punti essenziali di questa intrigante condizione diagnostica districandosi abilmente nel settore delle allergie IgE mediate e non.

Può essere utile consultare:

-Muñoz-Bellido FJ et al. **Dupilumab: A Review of Present Indications and Off-Label Uses.** J Investig Allergol Clin Immunol. 2022 Apr 19;32(2):97-115.

-Feo-Ortega S et al. **Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician.** Therap Adv Gastroenterol. 2022 Jan 19;15:17562848211068665.

-Lam AY, et al. **Eosinophilic esophagitis: New molecules, better life?** Curr Opin Pharmacol. 2022 Apr;63:102183.

Diagnostica molecolare per una allergia di precisione

Le malattie allergiche (dermatite atopica, allergia alimentare, esofagite eosinofila, asma e rinite allergica), forse più di molte altre patologie raggruppate tradizionalmente, condividono diverse vie infiammatorie e fattori di rischio sovrapposti, sebbene stiamo ancora iniziando a capire come il paziente rilevante e i fattori ambientali modellare in modo univoco ogni malattia. La medicina di precisione è il concetto di applicare più livelli di dati specifici del paziente per adattare le diagnosi e i trattamenti disponibili all'individuo; idealmente, un paziente riceve l'intervento giusto al momento giusto, al fine di massimizzare l'efficacia ma minimizzare morbilità, mortalità e costi. Mentre la medicina di precisione nell'allergia è agli inizi, il recente successo dei farmaci biologici, lo sviluppo di strumenti incentrati sull'integrazione di grandi set di dati e metodi di campionamento migliorati sono incoraggianti e dimostrano l'utilità di affinare la nostra comprensione degli endotipi allergici per migliorare le terapie. Alcune delle maggiori sfide per raggiungere la medicina di precisione nell'allergia sono la caratterizzazione degli endotipi allergici, la comprensione delle relazioni di multimorbilità allergica, la contestualizzazione dell'impatto delle esposizioni ambientali (l'"esposoma") e dei rischi di ascendenza/genetica, il raggiungimento di un'integrazione multi-omica attuabile e l'utilizzo di queste informazioni sviluppare coorti di pazienti adeguatamente potenziate e studi clinici perfezionati.

Salvatore Tripodi ha mostrato come diversi strumenti e sofisticate metodologie di diagnostica molecolare sia possibile sviluppare e realizzare il potenziale ambizioso della medicina di precisione nelle malattie allergiche. In particolare attraverso la consultazione del *"Allergy Monitor"* una piattaforma consultabile, un prezioso sussidio diagnostico.

Può essere utile consultare:

-Matricardi PM Et al. **Tripodi S. Digital allergology: Towards a clinical decision support system for allergen immunotherapy.** Pediatr Allergy Immunol. 2020 Feb;31 Suppl 24:61-64.

-Bianchi A et al. **The Smartphone: A Novel Diagnostic Tool in Pollen Allergy?** J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26(3):204-7.

-Lipp T et al. **Heterogeneity of pollen food allergy syndrome in seven Southern European countries: The @IT.2020 multicenter study.** Allergy. 2021 Oct;76(10):3041-3052.

Ciro un bambino intollerante

Le reazioni avverse al cibo includono allergie alimentari immuno-mediate e intolleranze non immuno-mediate. Tuttavia, questa distinzione e il coinvolgimento di diversi meccanismi patogenetici sono spesso confusi. Inoltre, esiste una discrepanza tra la prevalenza percepita rispetto a quella effettiva delle allergie alimentari immuno-mediate e le reazioni non immunitarie al cibo che sono estremamente comuni. Il rischio di un approccio inappropriato alla loro corretta identificazione può portare a diete inappropriate con gravi carenze nutrizionali.

Luigi Pingitore partendo dalla storia di **Ciro** ha delineato in poco meno di 20 minuti uno schema delle caratteristiche fisiopatologiche e cliniche delle reazioni avverse immunitarie e non immunitarie al cibo, insieme alle strategie diagnostiche e terapeutiche generali. Particolare enfasi è stata riservata all'Istamina. L'istamina è un'ammina naturale derivata dalla L-istidina. Sebbene sembri che la nostra conoscenza di questa molecola sia ampia e diversificata, l'importanza dell'istamina in molti processi regolatori è ancora enigmatica. L'interazione tra diversi tipi di recettori dell'istamina e il composto può causare ampi effetti, inclusa l'intossicazione da istamina e la cosiddetta intolleranza all'istamina o intolleranza alimentare non allergica, che porta a disturbi della regolazione immunitaria, manifestazione di sintomi gastroenterologici e malattie neurologiche. La maggior parte dei casi di manifestazioni cliniche di intolleranza all'istamina sono aspecifici a causa della distribuzione tessuto-specifica dei diversi recettori dell'istamina e della mancanza di marcatori diagnostici riproducibili e affidabili. La diagnosi di intolleranza all'istamina è irta di difficoltà, oltre alle sfide legate alla selezione di una corretta strategia di trattamento, al regolare decorso del recupero e al ridotto miglioramento dei sintomi cronici a causa di una prescrizione terapeutica inappropriata. **Luigi** ha delineato una storia di assorbimento dell'istamina partendo dalle attuali conoscenze sulla sua degradazione e la prevalenza dei precursori dell'istamina nel cibo quotidiano, e proseguendo con le interazioni del recettore dopo l'ingresso e gli impatti sui sistemi immunitario, nervoso centrale e gastrointestinale. Una narrazione straordinariamente coinvolgente per una valutazione del ciclo dell'istamina per quanto riguarda l'intolleranza non allergica e le sue possibili conseguenze disastrose che possono essere subite e le conseguenze a causa di una prescrizione terapeutica inappropriata.

Può essere utile consultare:

- Devulapalli CS. [Food intolerance in children](#). Tidsskr Nor Laegeforen. 2020 May 4;140(7). English, Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.20.0122. PMID: 32378866.
- Shulpekova YO et al. [Food Intolerance: The Role of Histamine](#). Nutrients. 2021 Sep 15;13(9):3207.
- Schneidl WJ, Enko D. [Histamine Intolerance Originates in the Gut](#). Nutrients. 2021 Apr 12;13(4):1262.

Napoli 22 Novembre ore 23.00.

Dialogare è entrare nel solco di ciò che ha detto l'altro,
e di qui proseguire un tratto, e perfezionare quel solco.
Dialogo insomma è collaborare.

A fine mattina splendido dialogo tra **Guglielmo Scala** e **Paolo Matricardi**
sulle avventure, sfide e incredibili ed i suoi successi nella sua inconsapevole attività di ricerca
Se sapessimo quello che stiamo facendo non si chiamerebbe ricerca, no?

Workshop Allergologico Continuo Interdisciplinare