



GIOVANI *si*



Regione Toscana



*Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo*

Progetto PSGO- Saffronnutramed, (WP5-WP6) Coordinatrice Prof.ssa De Montis

WP5:

1) Studi Sperimentali preclinici in modelli animali di disturbi d'ansia e disturbi depressivi  
I modelli simil depressivi sono : 1) iporeattività a stimoli negativi; 2) iporeattività a  
stimoli gratificanti (anedonia)

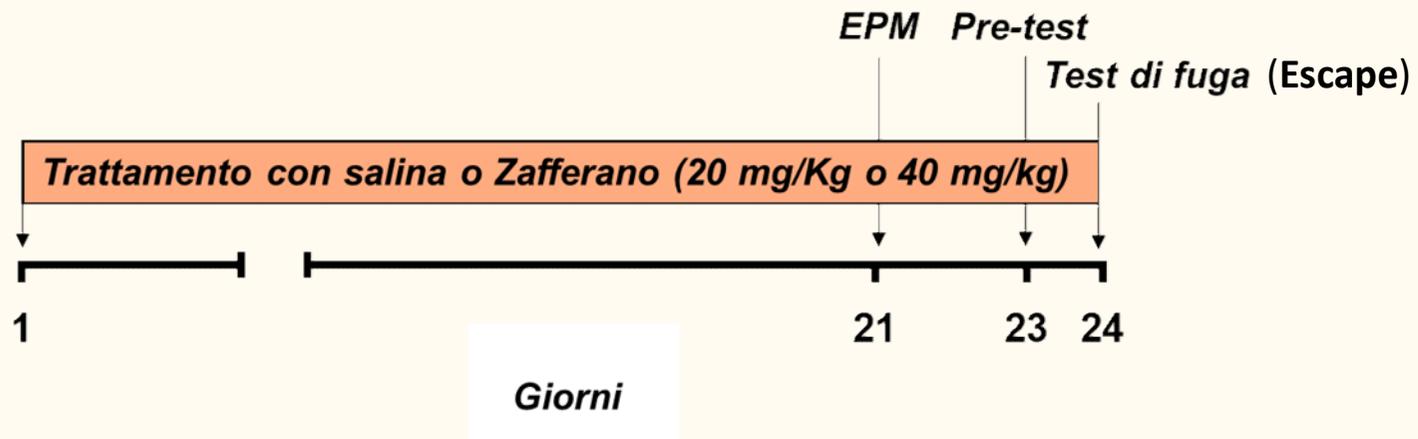
(Prof.ssa De Montis e collaboratori)

2) Studio clinico in pazienti affetti da depressione (Prof Fagiolini e collaboratori)

WP6: Studio clinico in pazienti affetti da maculopatia degenerativa  
(Prof Tosi e collaboratori)

# Studi Sperimentali preclinici in modelli animali di disturbi d'ansia e depressivi

Timeline primi 2 esperimenti



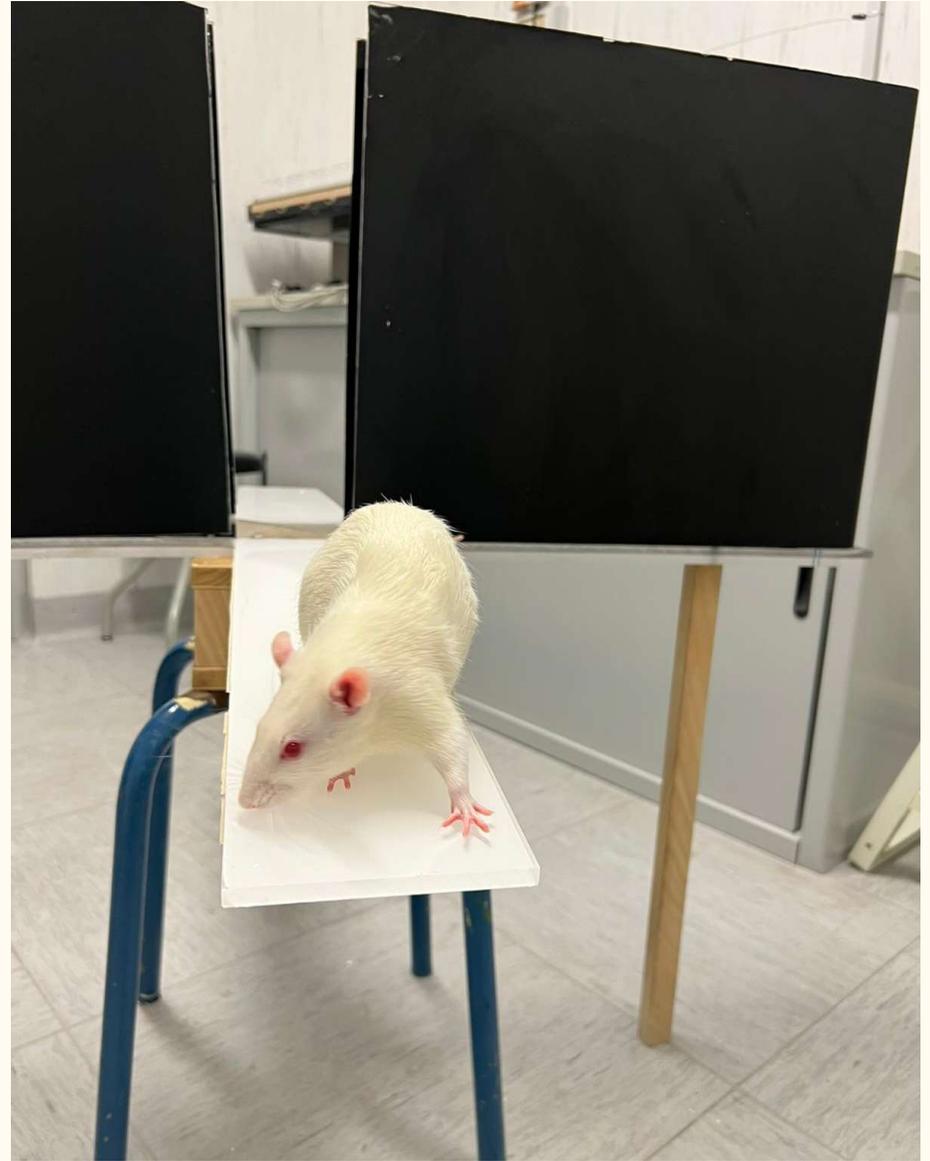
## Gruppi sperimentali per esperimento EPM ed Escape

<b>Gruppo</b>	<b>EPM</b>	<b>Pre-test</b>	<b>Test di fuga</b>
<b>Salina (<i>n</i> =8)</b>	Si	No	Si
<b>Salina + Stress (<i>n</i> = 8)</b>	No	Si	Si
<b>Zafferano 20mg/kg (<i>n</i> = 12)</b>	Si	Si	Si
<b>Zafferano 40mg/kg (<i>n</i> = 12)</b>	Si	Si	Si
<b>Diazepam 1mg/kg (<i>n</i> = 8)</b>	Si	No	No

# Apparato EPM

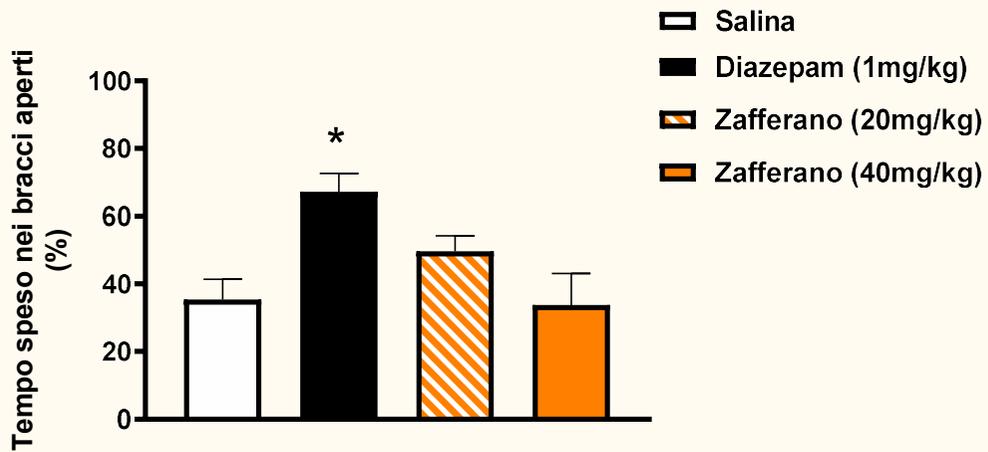






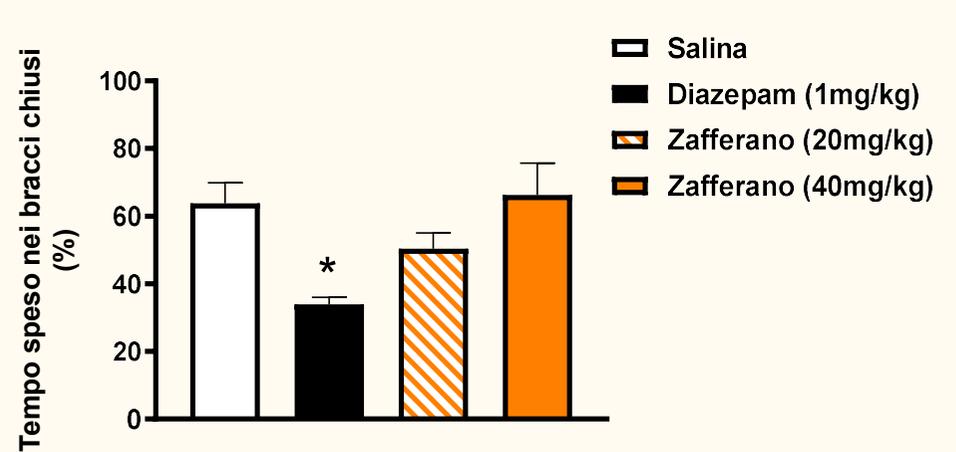
# Risultati EPM

## Bracci Aperti



Tukey's multiple comparisons test: \* $p < 0.05$  Salina vs Diazepam (1mg/kg)

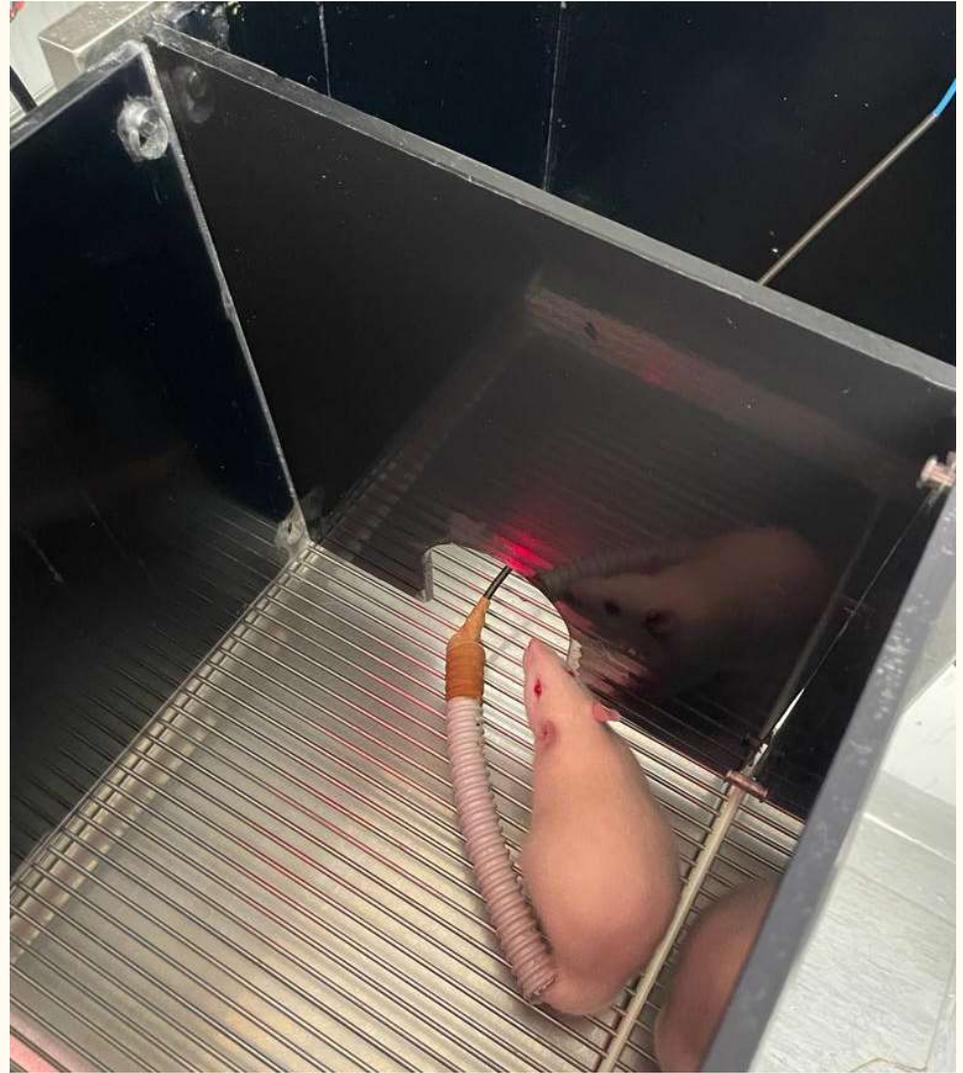
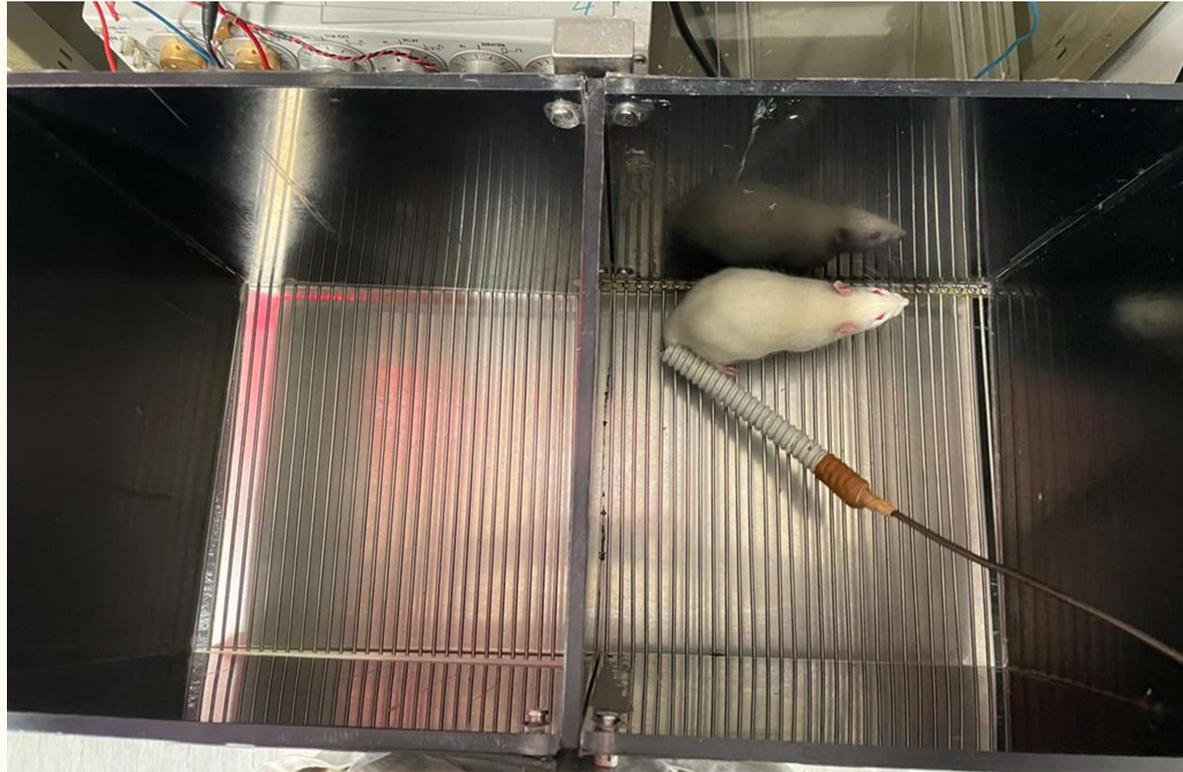
## Bracci chiusi



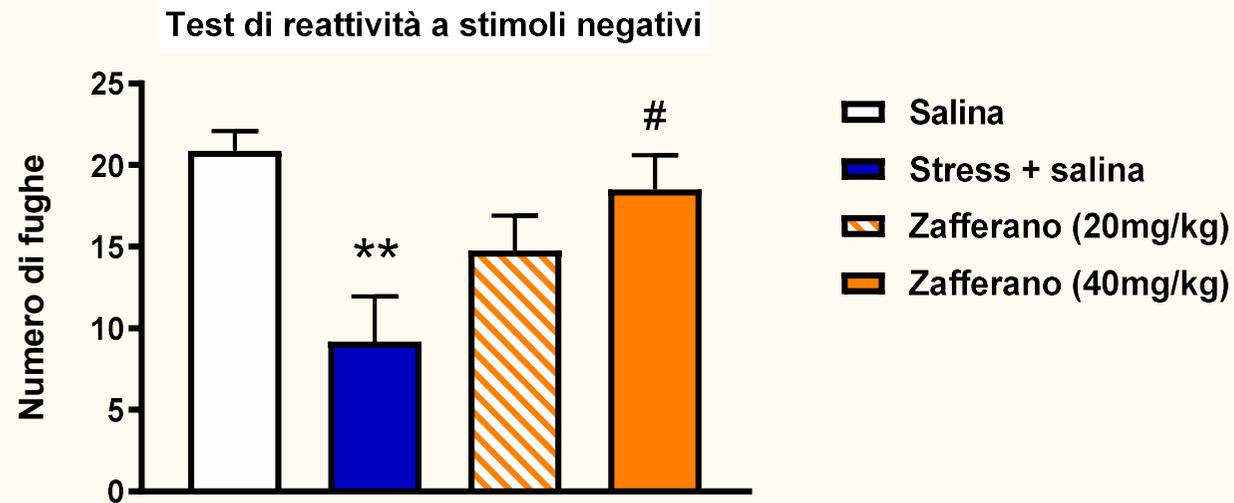
Tukey's multiple comparisons test: \* $p < 0.05$  Salina vs Diazepam (1mg/kg)

**Effetto debolmente ansiolitico dello zafferano non statisticamente significativo**

# GABBIA ESCAPE TEST



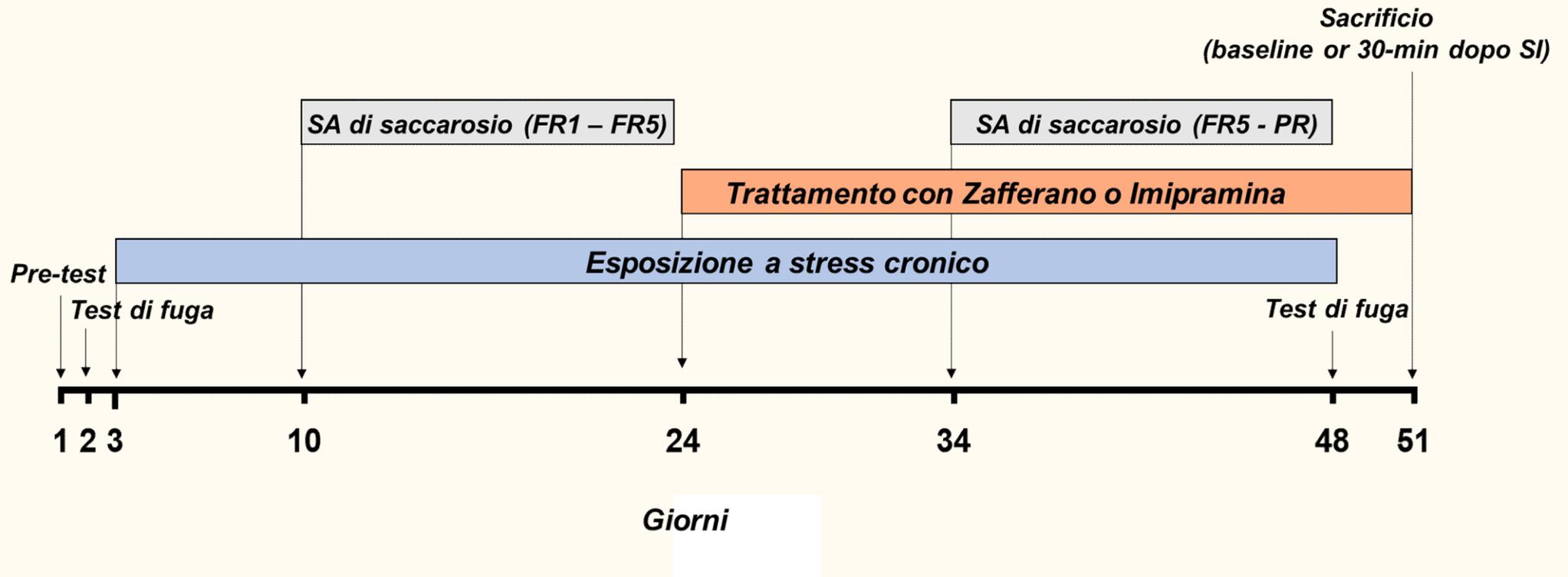
## Risultati Escape Test: : DEFICIT DI FUGA



Dunnett's multiple comparisons test: \*\*  $p < 0.01$  Salina vs Stress + salina  
#  $p < 0.05$  Zafferano (40mg/kg) vs Stress + salina

**Zafferano 40 mg/kg contrasta significativamente l'iporeattività ( ha Deficit di fuga) indotta da stress**

### 3° Exp. Timeline sucrose Self Administration (SA) + Test di Fuga



# gabbia self administration

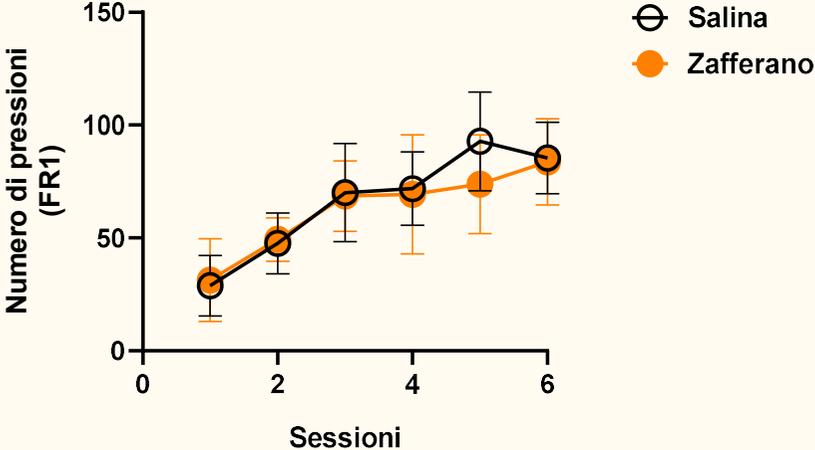


## Gruppi sperimentali per sucrose Self Administration

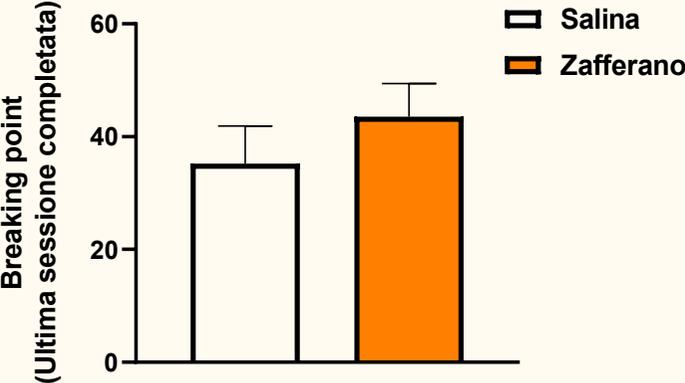
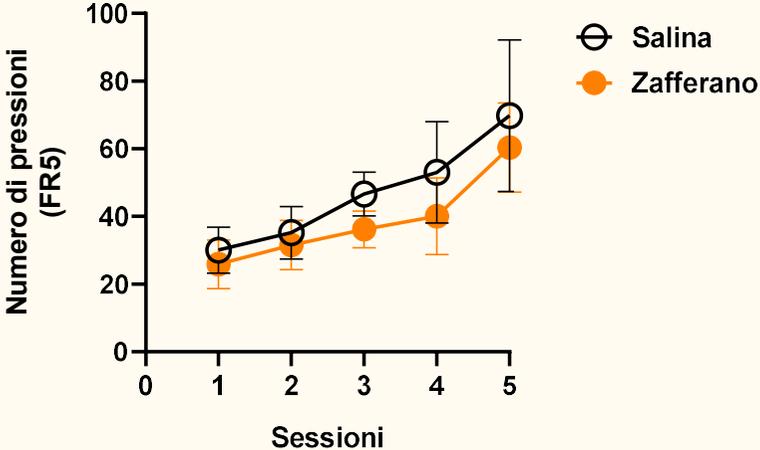
<b>Gruppo</b>	<b>Pre-test</b>	<b>Test di reattività</b>	<b>Stress cronico</b>	<b>SA di saccarosio</b>
<b>Salina (<i>n</i> = 12)</b>	No	Si	No	Si
<b>Stress + salina (<i>n</i> = 11)</b>	Si	Si	Si	Si
<b>Stress + Zaff. 40mg/kg (<i>n</i> = 10)</b>	Si	Si	Si	Si
<b>Stress + Imipram. 10 mg/kg (<i>n</i> = 12)</b>	Si	Si	Si	Si

# ZAFFERANO 40 mg/kg su SA (FR1, FR5, BP)

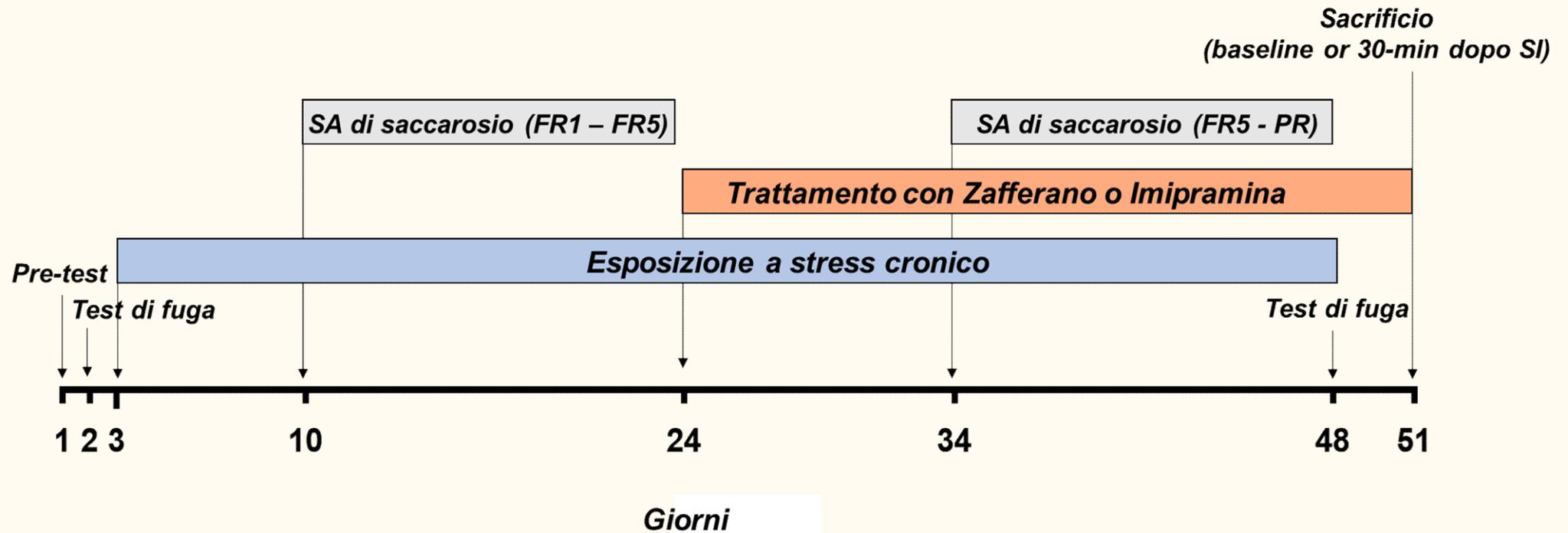
Leva attiva



Leva attiva

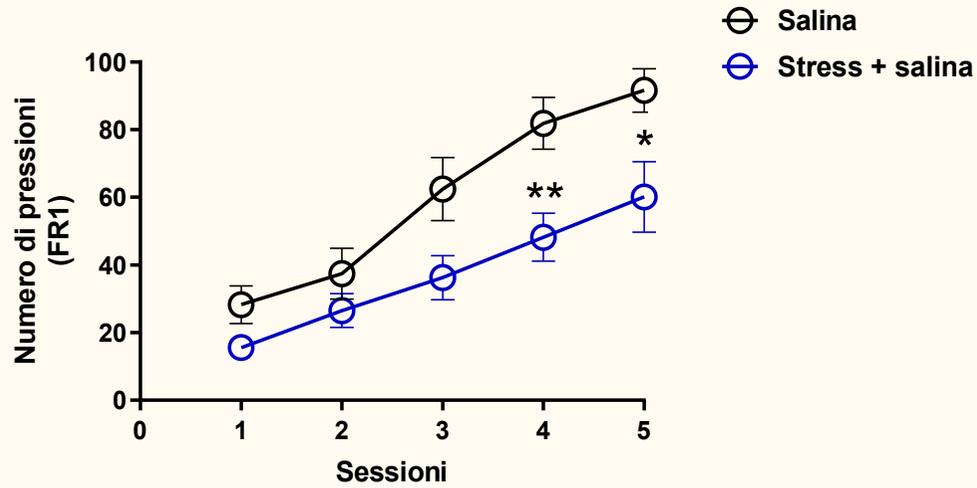


### 3° Exp. Timeline sucrose Self Administration (SA) + Test di Fuga

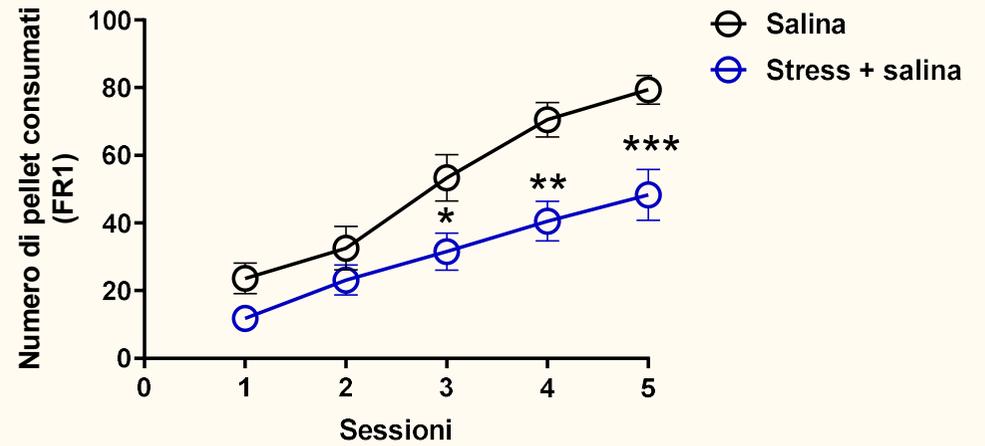


# FR1 PRE-TRATTAMENTO

Leva attiva

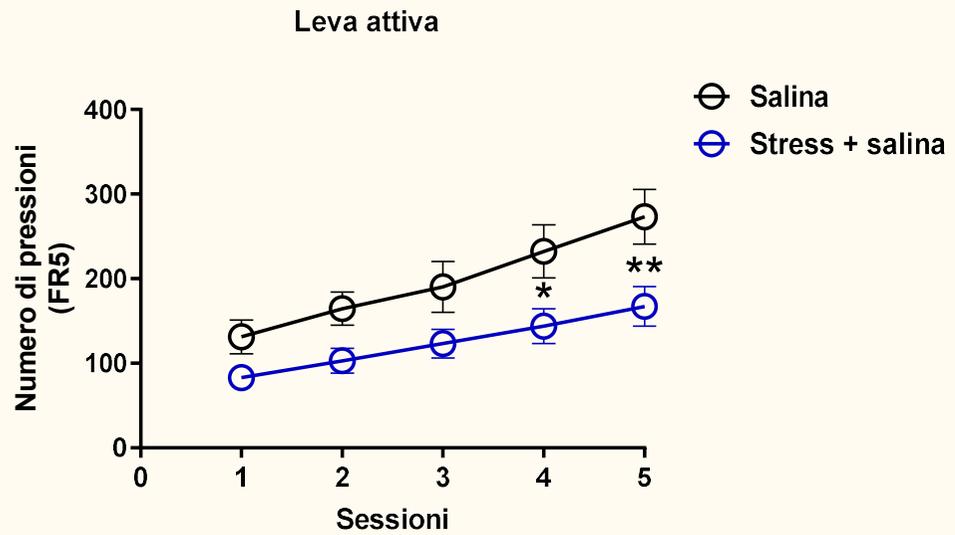


Sidak's multiple comparisons test: \* $p < 0.05$  e \*\* $p < 0.01$  Salina vs Stress + salina

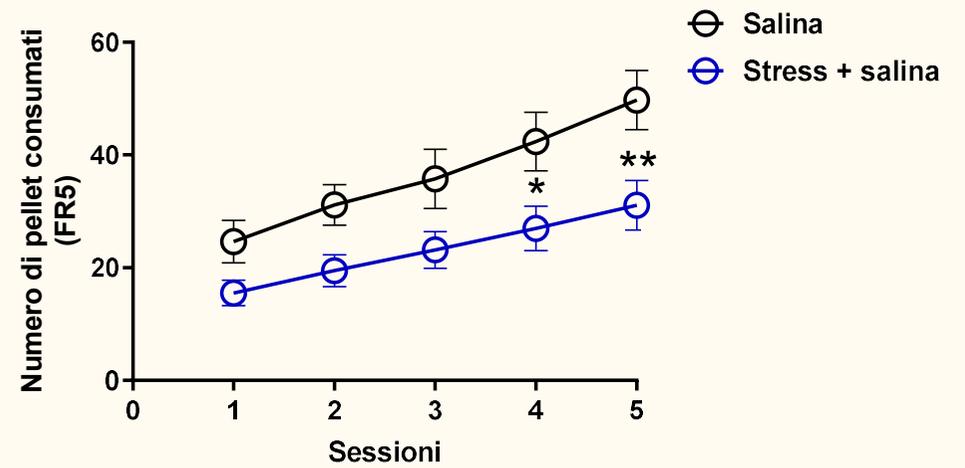


Sidak's multiple comparisons test: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  e \*\*\* $p < 0.001$  Salina vs Stress + salina

# FR5 PRE-TRATTAMENTO

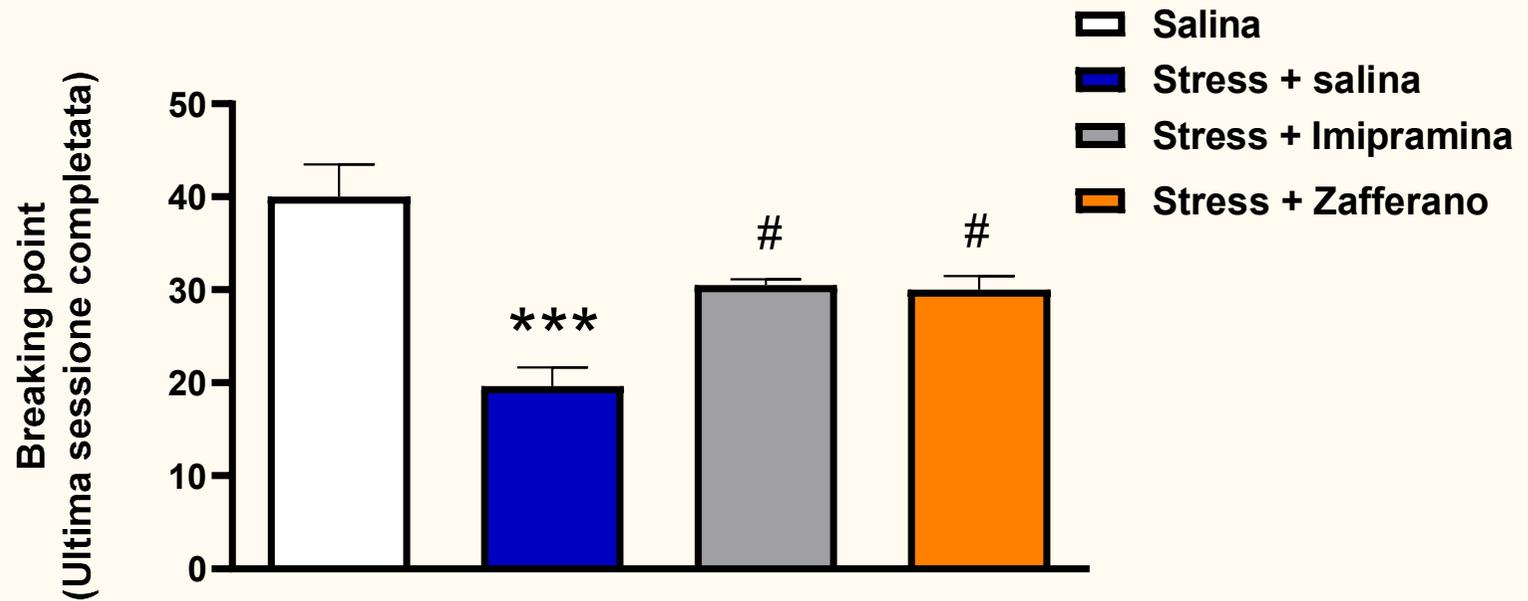


Sidak's multiple comparisons test: \* $p < 0.05$  e \*\* $p < 0.01$  Salina vs Stress + salina



Sidak's multiple comparisons test: \* $p < 0.05$  e \*\* $p < 0.01$  Salina vs Stress + salina

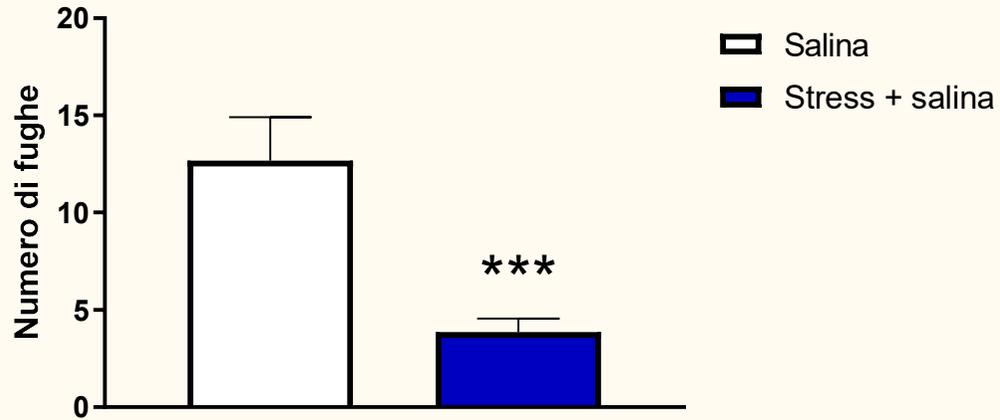
## PR POST TRATTAMENTO



Dunn's multiple comparisons test: \*\*\* $p < 0.001$  Salina vs Stress + salina  
# $p < 0.05$  Stress + Zafferano e Stress + Imipramina vs Stress + salina

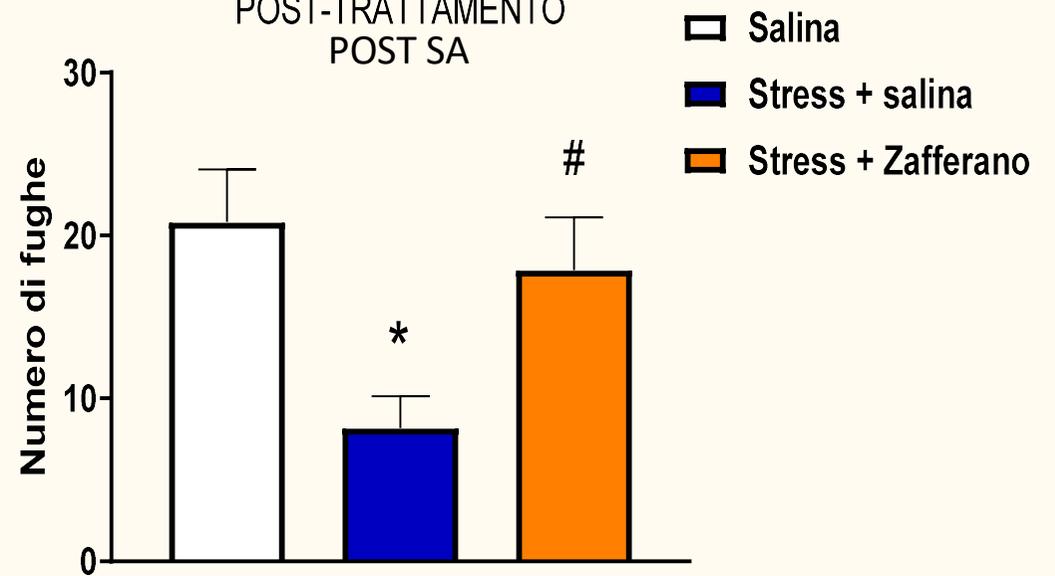
# ESCAPE TEST

PRE-TRATTAMENTO



Unpaired t test: \*\*\* $p < 0.001$  Salina vs Stress + salina

POST-TRATTAMENTO  
POST SA



Tukey's multiple comparisons test: \* $p < 0.05$  Salina vs Stress + salina

# $p < 0.05$  Stress + Zafferano vs Stress + salina

## Studio Clinico Psichiatrico

### **Disegno dello studio**

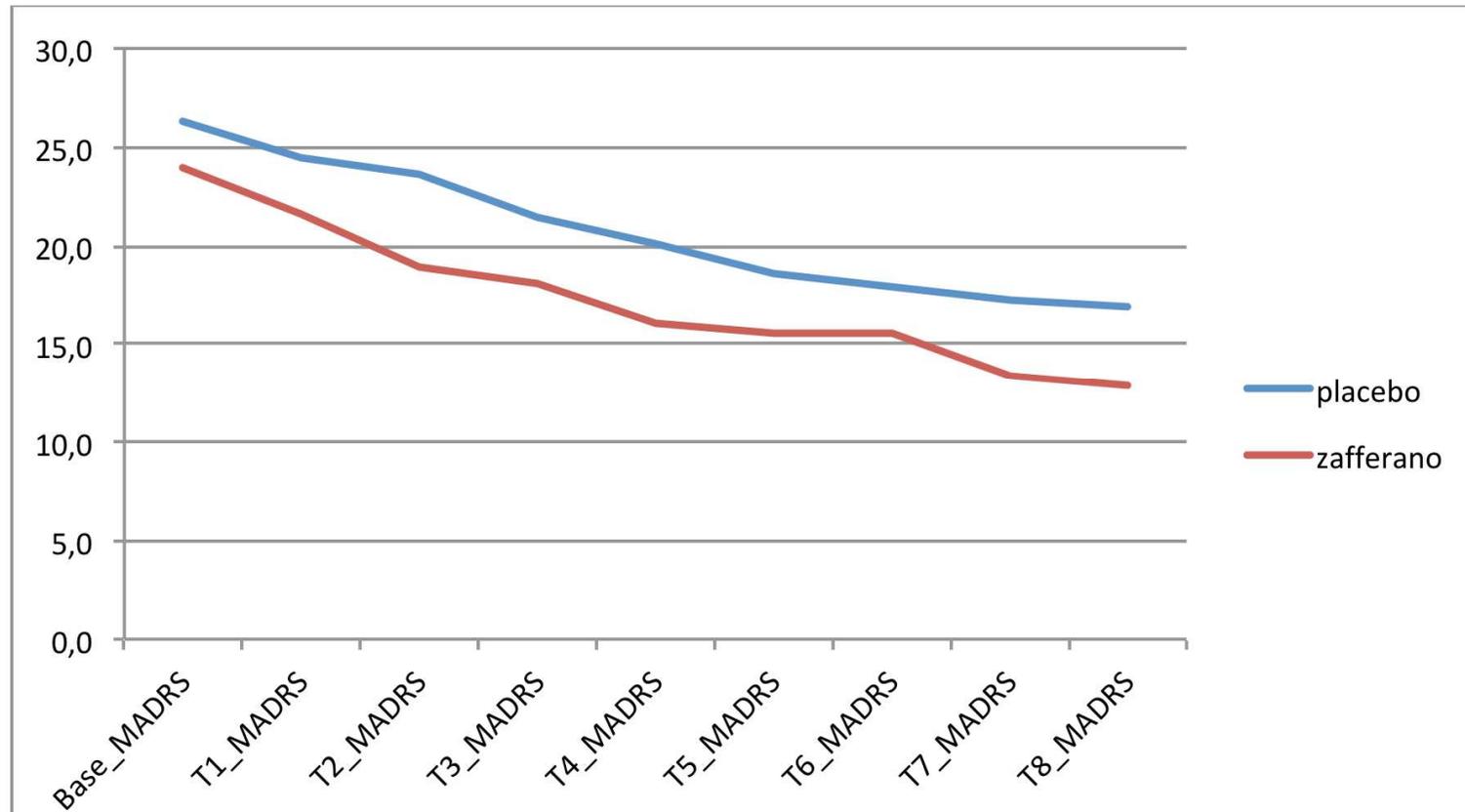
Studio monocentrico, controllato verso placebo, in doppio cieco, randomizzato con un rapporto 1:1, a gruppi paralleli, su pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore o disturbo bipolare, in trattamento per più recente episodio depressivo.

Saranno previsti due bracci di trattamento dello studio:

Un braccio (20 pazienti): Terapia psichiatrica + 30 mg di zafferano (2 somministrazioni giornaliere di 2 capsule da 7,5 mg) per 8 settimane

Un braccio (20 pazienti): Terapia psichiatrica + 30 mg di placebo (2 somministrazioni giornaliere di 2 capsule di placebo ) per 8 settimane

**Obiettivo primario** dello studio è valutare l'efficacia, in pazienti in trattamento per un episodio depressivo in fase acuta, di un trattamento con zafferano (30mg/die) come strategia di augmentation alla terapia AD in corso. Sarà considerato come indicatore di efficacia della risposta al trattamento la riduzione del 50% del punteggio della Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) o remissione (MADRS minore o uguale a 12) e la velocità della risposta



## Effetti collaterali

Tavola di contingenza AE * Esito		Esito		Totale
		concluso	drop out	
Eventi aversi	Nessuno	31	5	36
	shock settico	0	1	1
	sintomi gastro intestinali	1	2	3
Totale		32	8	40

## Studio clinico oculistico

---

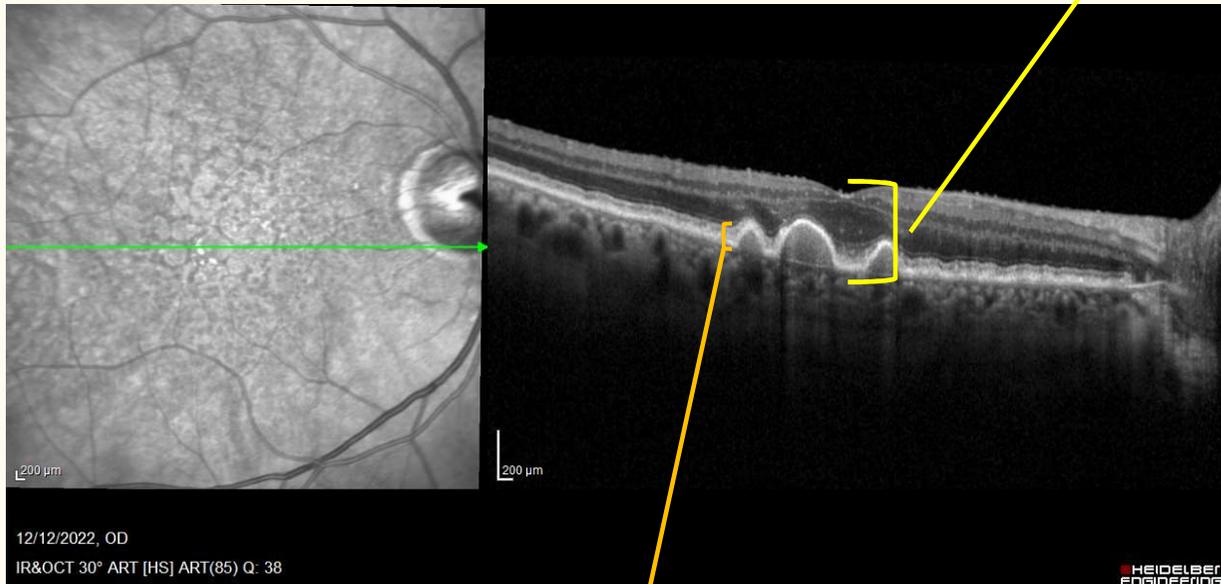
### DISEGNO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è la valutazione degli effetti dello zafferano, caratterizzato e standardizzato dal punto di vista del contenuto quali-quantitativo, su pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età di tipo secco/atrofico

- STUDIO PRELIMINARE INTERVENTISTICO CONTROLLATO VERSO PLACEBO
- GRUPPI PARALLELI
- MONOCENTRICO
- RANDOMIZZAZIONE: 30 mg ZAFFERANO vs PLACEBO
- BCVA con ETDRS
- CRT con SD-OCT
- FOLLOW-UP (3-6 MESI)

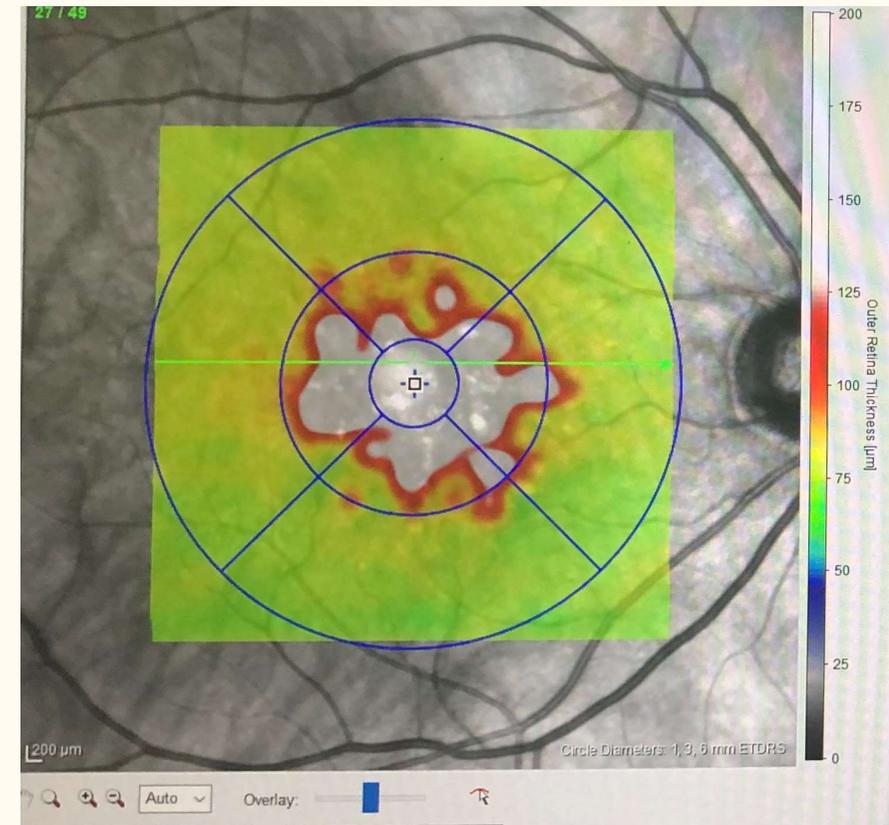
## RISULTATI PRELIMINARI

CRT: SPESSORE RETINICO CENTRALE



SCANSIONE SD-OCT CHE EVIDENZIA PRESENZA DI DRUSEN

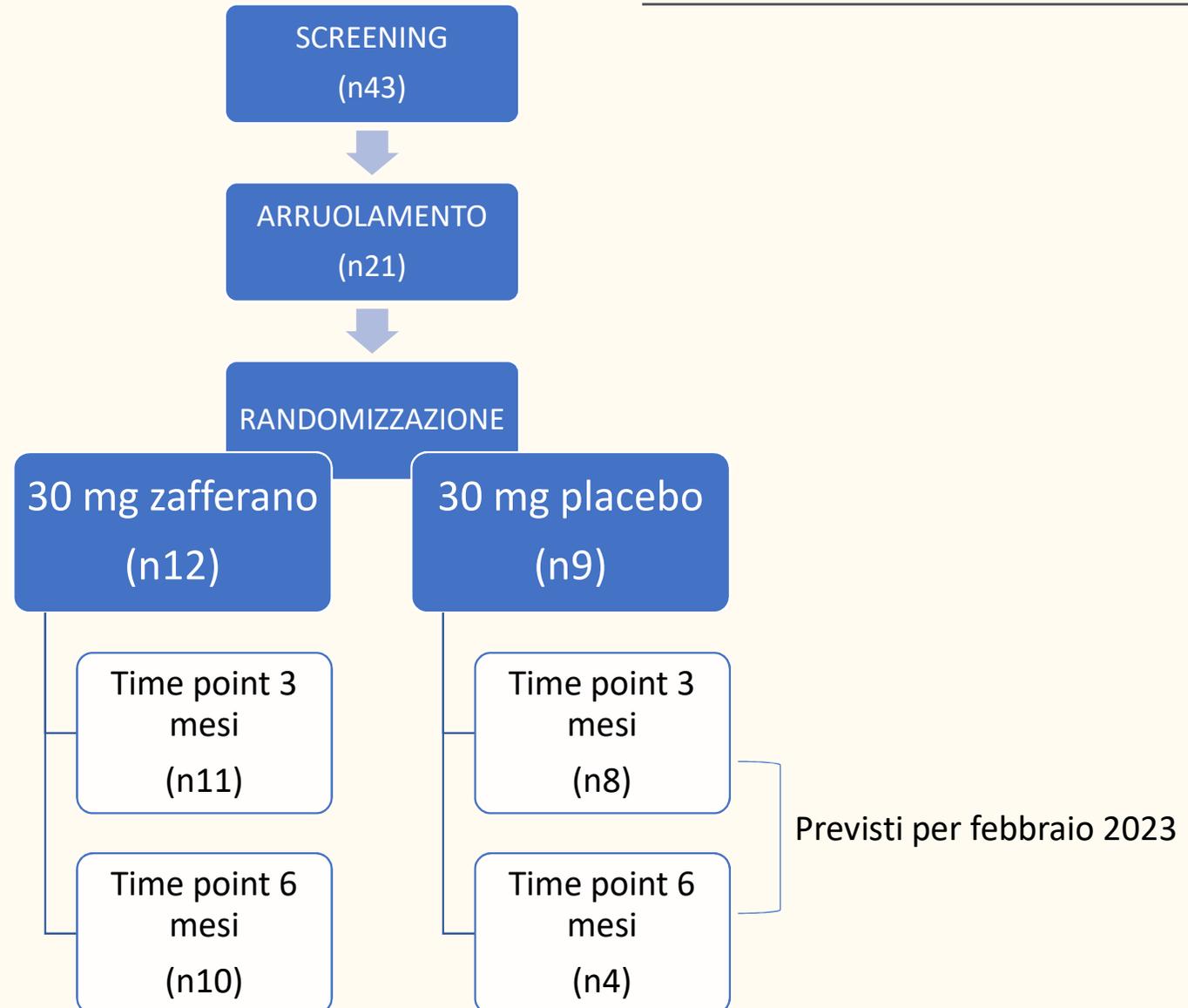
ORLT: SPESSORE STRATI RETINICI ESTERNI COMPRESI TRA MLE (membrana limitante esterna) e BM (membrana di Bruch) nel cui contesto si verifica la degenerazione maculare



MAPPA COLORIMETRICA SPESSORI RETINICI

## DISEGNO DELLO STUDIO

---



## CARATTERISTICHE BASALI

---

Caratteristiche	
Pazienti, n	21
Maschi/Femmine, n	10/11
Età, media $\pm$ SD (anni)	72.62 $\pm$ 8.930
Zafferano/placebo, n	12/9

	Zafferano (n.12)	Placebo (n.9)
<b>ETA' (anni)</b>	71.25 $\pm$ 9.94	74.44 $\pm$ 7.535
<b>SESSO,maschile (n)</b>	4	6
<b>BCVA</b>	0.666 $\pm$ 0.23	0.688 $\pm$ 0.329
<b>METAMORFOPSIE</b>	6	2

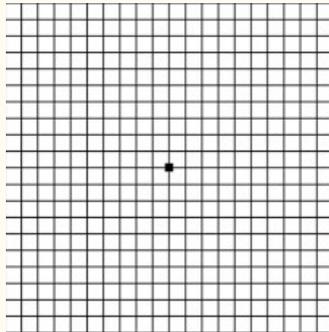
## RISULTATI PRELIMINARI

# ENDPOINT PRIMARIO VISIVO

- BCVA (snellen equivalent)  
(MIGLIOR ACUITA' VISIVA CORRETTA)



- METAMORFOPSIE  
(AMSLER TEST)



- QUALITY OF VISION

OUTCOME SOGGETTIVO RIFERITO DAL PAZIENTE:  
(miglioramento VISIONE DA VICINO,  
SENSIBILITA' AL CONTRASTO, SCOTOMI)

	Zafferano (n.12)	Placebo (n.9)
<b>BASELINE</b>		
BCVA	0.666±0.23	0.688±0.329
METAMORFOPSIE	6	1
<b>TIMEPOINT 3 MESI</b>	(N10)	(N4)
BCVA	0.710±0.2767	0.475±0.350
METAMORFOPSIE	5	1
QOV	2	2
<b>TIMEPOINT 6 MESI</b>	(N4)	(N2)
BCVA	0.675±0.298	0.650±0.495
METAMORFOPSIE	3	0
QOV	2	2

si evidenzia una tendenza al miglioramento dell'acuità visiva nel gruppo zafferano ai tre mesi, con una stabilizzazione o lieve peggioramento al time point 6 mesi.

## ENDPOINT SECONDARIO ANATOMICO

- CRT  
(SPESSORE RETINICO CENTRALE)
- OUTER RETINAL LAYER TICKNESS  
(SPESSORE STRATI RETINICI ESTERNI COMPRESI TRA MLE (membrana limitante esterna) e BM (membrana di Bruch))

	Zafferano (n.12)	Placebo (n.9)
<b>BASELINE</b>		
<b>CRT</b> (μm)	301±88.96	275±49.2
<b>ORLT</b> (μm)	146.6±106.2	102±39
<b>TIMEPOINT 3 MESI</b>	(N10)	(N4)
<b>CRT</b> (μm)	301±112.2	294±59.3
<b>ORLT</b> (μm)	145.3±121	124±51.4
<b>TIMEPOINT 6 MESI</b>	(N4)	(N2)
<b>CRT</b> (μm)	342±187.8	339±33.9
<b>ORLT</b> (μm)	210±186.7	167±5

## CONCLUSIONI PRELIMINARI

---

- Due reazioni avverse riportate (epigastralgia, nausea), rispettivamente nel gruppo zafferano e nel placebo
- **Tendenza al miglioramento dell'acuità visiva nel gruppo zafferano ai tre mesi,** con una stabilizzazione o lieve peggioramento al time point 6 mesi
- Spessori retinici non sembrano risentire dell'assunzione, non si rileva una tendenza significativa (ampia deviazione)