

# INOSITOLI: STORIA E PERSONAGGI DI UNA TERAPIA EFFICACE

V. Unfer

1

La storia dell'inositolo è una storia complessa: nel 1850 Johannes Joseph Scherer isolò dal muscolo un esaidrocicloesano a cui diede il nome di inositolo<sup>1</sup> (dal greco *inos*= muscolo). La struttura del cicloesano permette la formazione di nove diversi stereoisomeri. Tra essi, il myo-inositolo è l'isomero di gran lunga più distribuito in natura (Fig. 1.1).

La storia dell'inositolo si sposa con la storia della vita stessa sulla terra. La grande stabilità di questa molecola e le sue fondamentali funzioni sono valse all'inositolo il titolo di molecola prebiotica<sup>2</sup>.

Oggi sappiamo che il myo-inositolo è sintetizzato sia dagli eucarioti che dai procarioti. Esso viene inizialmente incorporato a livello delle membrane cellulari come fosfatidilmyo-inositolo precursore dell'inositolo trifosfato, con funzione di secondo messaggero e di controllo della regolazione della attività di alcuni ormoni tra i quali l'FSH, il TSH e l'insulina.



FIGURA 1.1. Johannes Joseph Scherer (nella foto a sinistra).

Dopo la scoperta di Scherer numerosi studiosi si sono dedicati nel corso degli anni successivi allo studio del myo-inositolo nei diversi organi e tessuti.

Eisenberg e Bolden, nel 1964<sup>3,4</sup> rilevarono che i testicoli erano ricchi di inositolo libero e in seguito Amann e Voglmayr, 1973<sup>5</sup>; Lewin e Beer, 1973<sup>6</sup>; Ghafoorunissa, 1976<sup>7</sup> dimostrarono come anche la prostata, l'epididimo e le vescicole seminali contenessero una grande quantità di myo-inositolo. Il liquido seminale è una delle fonti più ricche di inositolo con una concentrazione quasi tripla rispetto a quella riscontrabile nel plasma<sup>8,9</sup> (Fig. 1.2).

Larner nella seconda metà degli anni '80 del secolo scorso per conto della Allomed Pharmaceutical, importante azienda americana specializzata nella preparazione di prodotti farmaceutici, si mise alla ricerca di mediatori cellulari dell'insulina allo scopo di individuare un potenziale prodotto finalizzato al trattamento del paziente diabetico.

Larner propose per primo l'esistenza di più mediatori dell'azione dell'insulina che suggeriva l'idea che dopo il legame dell'insulina con il proprio recettore il secondo step potesse evolvere in *pathways* diversi a seconda del mediatore stimolato.

Nel 1988 Larner<sup>10</sup> arrivò alla conclusione che il myo-inositolo e il D-chiro-inositolo fossero parte di due diversi mediatori chimici dell'insulina. Le funzioni dei due isomeri sono infatti molto diverse. L'attivazione dei fosfolipidi contenenti myo-inositolo da parte dell'insulina porta a un'aumentata permeabilità della membrana cellulare al glucosio che entra nella cellula pronto per essere utilizzato. Il D-chiro-inositolo a differenza del myo-inositolo è in grado di deter-

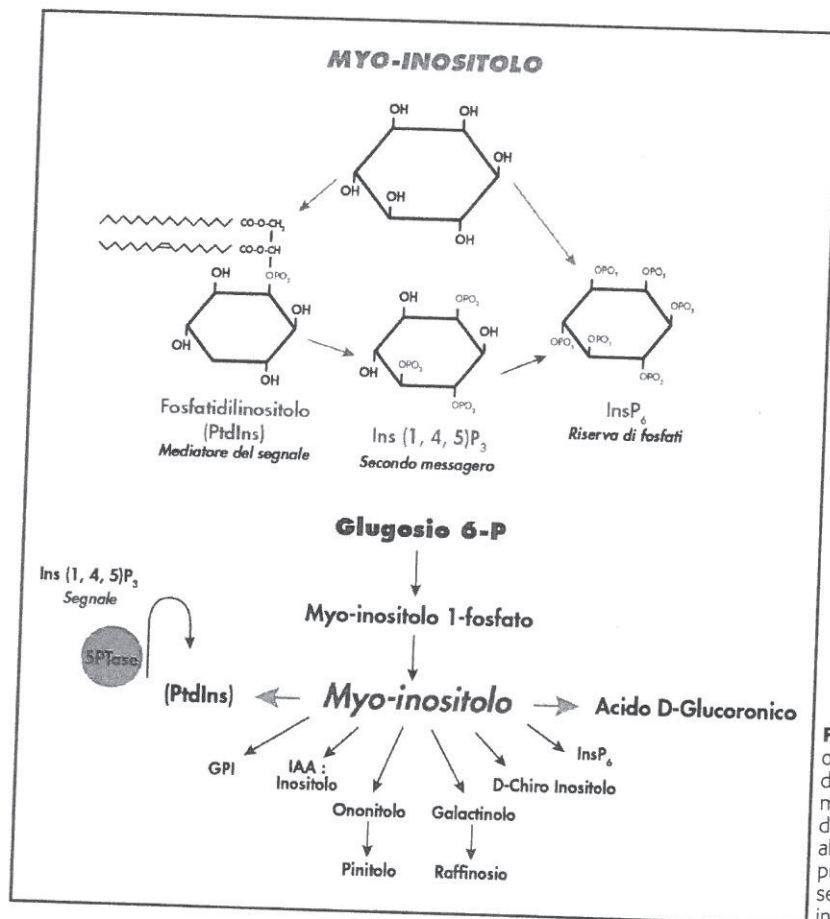


FIGURA 1.2. Il myo-inositolo, oltre a essere assunto con la dieta, viene sintetizzato direttamente dall'organismo a partire dal glucosio-6-fosfato e grazie alla azione di enzimi specifici può essere convertito in diverse sostanze tra cui il D-chiro-inositolo.

minate l'accumulo intracellulare dello zucchero in forma di glicogeno<sup>11</sup>. Entrambe le molecole sono quindi in grado di esercitare un effetto insulino-sensibilizzante determinando una riduzione dei livelli di insulina circolante. Larner trovò in seguito, nei topi diabetici, una ridotta attività dell'enzima epimerasi, l'enzima in grado di convertire il myo-inositolo in D-chiro-inositolo, fatto questo che lo portò alla conclusione che l'iperinsulinemia nei topi insulino-resistenti potesse dipendere da una ridotta o assente attività dell'enzima epimerasi che avrebbe determinato una carenza di D-chiro-inositolo e di conseguenza insulino-resistenza<sup>12</sup>.

Negli stessi anni una patologia di interesse ginecologico, la policistosi ovarica, veniva associata alla insulino-resistenza e alla conseguente iperinsulinemia.

Nel corso degli anni si dimostrò come l'ovaio possedesse recettori per l'insulina e come questi ultimi, una volta attivati, determinassero l'aumento di produzione degli androgeni da parte dell'ovaio. Inoltre, l'insulina può giocare un ruolo importante nella patogenesi della sindrome dell'ovaio policistico (*polycystic ovarian syndrome*, PCOS) sia in maniera diretta che indiretta. Infatti, l'insulina induce una riduzione della sintesi epatica dell'SHBG, proteina di trasporto degli ormoni sessuali, causando un aumento di testosterone libero circolante; induce una riduzione della sintesi di *insuline like growth factor binding protein* (IGFBP-1), causando un aumento dell'*insuline like growth factor 1* (IGF-1) in circolazione e aumentando la sensibilità dell'ovaio all'azione dell'LH. L'azione diretta è invece esplicata a livello ovarico dove l'insulina promuove

la sintesi androgenica e regola direttamente il rapporto dei due messaggeri. Infatti, si è visto come l'insulina sia capace di promuovere la sintesi di D-chiro-inositolo (partendo dal mio-inositolo) agendo direttamente sull'epimerasi<sup>13</sup>.

Nel 1998 fu depositato un brevetto internazionale da parte di un'azienda farmaceutica internazionale, la Insmmed Pharmaceuticals Inc., (United State patent n° 5.906.979) il cui inventore, Prof. Geoffrey Allan, presidente e direttore della Insmmed Ph, rivendicava l'utilizzo del D-chiro-inositolo per il trattamento della PCOS. I dati contenuti nel brevetto furono poi oggetto di una pubblicazione firmata da Nestler. Il lavoro si basava sull'utilizzo del D-chiro-inositolo nel trattamento delle pazienti PCOS e fu ritenuto di altamente innovativo e di altissimo livello tale da essere accettato da New England<sup>14</sup>. I risultati furono stupefacenti: infatti, poté dimostrare che con l'utilizzo di 1.200 mg di D-chiro-inositolo (600+600mg) per 8 settimane fosse possibile migliorare la sensibilità all'insulina, migliorare la funzione ovarica, ridurre i livelli di androgeni e di trigliceridi nel siero in pazienti PCOS obese. Oltre il 70% delle pazienti, precedentemente in amenorrea, mestruò entro 45 giorni di trattamento.

I risultati furono così entusiasmanti che la Insmmed Ph volle proseguire gli studi per verificare l'eventuale *dose response* del trattamento. Nel 2002 lo stesso Nestel e Allan pubblicarono una ulteriore esperienza clinica effettuata su donne PCOS magre utilizzando 600 mg di D-chiro-inositolo. Lo studio confermò i dati precedenti<sup>15</sup>.

Gli studi proseguirono coinvolgendo un maggior numero di pazienti e con dosaggi crescenti di D-chiro-inositolo. Purtroppo questi studi non diedero i risultati aspettati per cui la Insmmed smise di mettere a disposizione dei ricercatori il prodotto, non diede più la disponibilità a proseguire gli studi rinunciando al lancio del prodotto. I deludenti risultati, per motivi di riservatezza, furono pubblicati solo nel 2008<sup>16</sup>. Effettivamente la comunità scientifica rimase sorpresa nel leggere questi deludenti e inspiegabili risultati. Una cruciale differenza rispetto agli studi condotti in precedenza era il dosaggio utilizzato. Infatti, in questo studio le pazienti erano state trattate con 2.400 mg di D-chiro-inositolo;

questo sovradosaggio poteva essere la causa del fallimento?

In anni non sospetti e prima che il D-chiro-inositolo ricevesse le attenzioni da parte del New England Journal of Medicine, il Prof. Chiu nel 1992 (ricercatore presso l'università di Hong Kong) aveva correlato l'outcome di 59 cicli di IVF con i livelli sierici di mio-inositolo. I risultati furono illuminanti. Infatti, il Prof. Chiu riuscì a identificare una concentrazione plasmatica di mio-inositolo che riusciva a discriminare, e quindi a predire, una gravidanza supportiva da una non supportiva. Inoltre, utilizzando un modello murino di sviluppo embrionale riuscì a dimostrare come il siero di pazienti che contenevano alte concentrazioni di mio-inositolo (es. gravidanze supportive) permettevano lo sviluppo di embrioni con un numero maggiore di somiti<sup>17</sup>. Altri fantastici risultati seguirono quelli del 1992 e rafforzarono ulteriormente il link tra mio-inositolo e fertilità. Infatti, nel 2002 Chiu *et al.* trovarono una correlazione statisticamente significativa tra la concentrazione di mio-inositolo nel liquido follicolare e la qualità degli ovociti recuperati (es. ovociti in meiosi II provenienti da follicoli maturi)<sup>18</sup>.

Intanto, nel 2003, in Italia, la LO.LI. Pharma conclude i primi studi sull'utilizzo del mio-inositolo nella PCOS. I risultati sono entusiasmanti e oggetto di Brevetto (n° 1379164). L'azienda condivide i propri risultati con il gruppo americano e insieme cercano di comprendere i possibili meccanismi d'azione che portarono a risultati che per i colleghi americani erano inspiegabili. Infatti, secondo le iniziali teorie americane, in seguito dismostrate infondate, alla base di tutto ci sarebbe dovuto essere una alterata funzione dell'epimerasi e per tanto, somministrando mio-inositolo non si sarebbe potuto ottenere nessun risultato. Al contrario diversi studi indipendenti dimostravano una evidente efficacia clinica del mio-inositolo. Perché allora il D-chiro-inositolo, che negli studi preliminari sembrava essere eccezionalmente efficace a dosi più elevate, si dimostrava del tutto inefficace?

\* Sfortunatamente gli autori, forse a causa del numero ridotto di osservazioni, non riuscivano a predire una gravidanza singola da una gemellare.

La risposta a questa domanda è arrivata chiaramente solo di recente. Infatti, se è comprensibile l'efficacia indiretta del D-chiro-inositolo nel ridurre i livelli di insulina e quindi indirettamente di avere un effetto sull'ovaio, gli studiosi americani non avevano ancora cognizione di quello che il Prof. Unfer (2011) definì il paradosso ovarico<sup>19</sup>. Infatti, a differenza di altri organi, l'ovaio non diviene mai insulino-resistente, e nei casi di iperinsulinemia si trova aggredito da enormi quantità di insulina. Questo eccesso di insulina determina, a livello ovarico, una esaltazione della attività dell'epimerasi determinando una marcata conversione del myo-inositolo in D-chiro-inositolo. Pertanto, nella PCOS ci troviamo con dei follicoli in cui vi è abbondante D-chiro-inositolo e scarso myo-inositolo. Ciò determina una carenza dei secondi messaggeri fosforilmyo-inositolo dipendenti, necessari questi per trasmettere il segnale dell'FSH. Da ciò anovulazione cronica che si osserva nelle pazienti PCOS. A supportare questa ipotesi esistevano diverse evidenze indirette, infatti era ben noto che pazienti iperinsulinemici necessitavano di un maggior numero di IU di FSH durante i protocolli di stimolazione ovarica<sup>20</sup>, inoltre, era stato messo in evidenza che il pretrattamento con myo-inositolo (preferenzialmente 3 mesi prima della stimolazione ovarica) di pazienti PCOS riduceva il numero di IU di FSH e i giorni necessari alla stimolazione<sup>21-23</sup>, impattando direttamente sulle possibilità di ottenere una gravidanza<sup>24</sup>. Ulteriore supporto viene portato dai dati ottenuti dal Dr. Isabella che ha dimostrato come con dosi crescenti di D-chiro-inositolo si determini una "tossicità ovarica", riducendo progressivamente la risposta dell'ovaio all'FSH e impattando negativamente sulla qualità ovocitaria. In particolare la dose negativamente efficace risultava essere la stessa, 2.400 mg/die che ha portato ai risultati deludenti dello studio americano<sup>25</sup>.

Conferma finale alla mia teoria arriva grazie al dosaggio nel liquido follicolare del myo-inositolo e del D-chiro-inositolo in pazienti PCOS *vs* sane. In questo studio Unfer ha dimostrato come il liquido follicolare proveniente da cicli spontanei di pazienti sane contenga alte concentrazioni di myo-inositolo e basse concentrazioni

di D-chiro-inositolo. Questo correla perfettamente con le specifiche funzioni delle due molecole, infatti, mentre il myo-inositolo dà origine a secondi messaggeri per FSH e uptake di glucosio, il D-chiro-inositolo dà origine a secondi messaggeri che promuovono sia l'uptake di glucosio che la sintesi di glicogeno. In pazienti PCOS il rapporto a livello del liquido follicolare delle due molecole è completamente ribaltato.

Alla luce di questi risultati le evidenze cliniche raccolte finora sul link tra myo-inositolo e FSH risultano meravigliosamente chiare.

Inoltre, ora è chiaro perché i risultati di Nestler non furono più confermati con dosaggi alti di D-chiro-inositolo. In realtà l'ovaio della paziente con PCOS, già ricchissimo in D-chiro-inositolo, non necessita di questa molecola. Utilissima invece rimane l'utilizzo del D-chiro-inositolo per ridurre l'insulino-resistenza riducendo i livelli di insulina di cui anche l'ovaio può indirettamente beneficiare. Ma quale è il dosaggio ottimale per poter ottenere questo effetto senza compromettere la funzionalità ovarica?

Al fine di rispondere a questa domanda la LO.LI. Pharma ha effettuato degli studi di dose response andando prima ad individuare il rapporto fisiologico plasmatico dei due isomeri e successivamente verificando l'efficienza clinica di un prodotto disegnato su queste basi.

Il rapporto plasmatico tra i due isomeri è risultato essere di circa 40:1 ed essendo il dosaggio terapeutico del myo-inositolo compreso tra 2 e 4 g/die, la LO.LI. Pharma ha realizzato un nuovo prodotto, oggetto di brevetto, contenente 2 g di myo-inositolo e 50 mg di D-chiro-inositolo. Inoltre, grazie alla moderna tecnologia, è stato possibile realizzare il prodotto in capsule molli tale che la farmacocinetica dei principi attivi potesse essere la stessa di quella ottenibile con il granulare, ma con un terzo della dose<sup>26</sup>. Cosa attendersi, quindi, da questa innovativa formulazione? L'attesa era quella di ottenere una azione sinergica dai due isomeri: una azione epatica da parte del D-chiro-inositolo con la conseguente riduzione della iperinsulinemia e un effetto indiretto sull'ovaio, e una azione ovarica da parte del myo-inositolo, che spiazzando l'eccesso di D-chiro intrafolli-

col  
gio  
fer  
cos  
stoIN  
UP

Pr

]

nel

ha

rale

sior

di i

Bav

Just

torr

org

rico

di c

finc

tut

S

clin

con

po

lo s

pat

la p

in c

Sch

dell'

ipox

A

(18

186

Frie

über

mter

conc

und

den

(Chi

gia

Wür

colare permettesse l'amplificazione del messaggio dell'FSH. I risultati attesi sono stati confermati dagli studi del Prof. Nordio mettendo così una ulteriore pietra miliare nella fantastica storia dell'inositolo<sup>27</sup>.

## INOSITOLO E PCOS: UNA STORIA DI RICERCATORI

### Prof. Johannes Joseph Scherer

Il Prof. Johannes Joseph Scherer si è laureato nel 1836 presso l'Università di Würzburg, dove ha studiato medicina, chimica, geologia e mineralogia. Dal 1836 al 1838 ha esercitato la professione medica in Wipfeld, e ha poi ripreso gli studi in chimica presso l'Università di Monaco di Baviera. Nel 1840 ha lavorato nel laboratorio di Justus Liebig (1803-1873) a Giessen e nel 1842 tornò a Würzburg come professore di chimica organica. Durante la sua carriera a Würzburg, ha ricoperto il titolo di professore nei dipartimenti di chimica generale, inorganica, e farmacologica, fino a raggiungere il titolo di direttore dell'Istituto di Chimica Medica e Igiene.

Scherer è stato un pioniere della chimica clinica, ed è ricordato per aver applicato la sua conoscenza della chimica ai problemi nel campo della medicina. Ha dato un contributo nello studio delle urine e del sangue in condizioni patologiche, nel 1843 e nel 1851 ha dimostrato la presenza di acido lattico nel sangue umano in condizioni quali shock emorragico e settico. Scherer è anche conosciuto grazie alle scoperte dell'inositolo e del derivato purinico, noto come ipoxantina.

A partire dal 1852, con Rudolf Virchow (1821-1902) e Gottfried Eisenmann (1795-1867) è stato co-editore agli *Annual Report Karl Friedrich Canstatt* (1807-1850), *Jahresbericht über die Leistungen und der Fortschritte gesamten Medicin*. Una delle sue pubblicazioni più conosciute è del 1843 *Chemische Mikroskopische und Untersuchungen zur Pathologie angestellt an den Kliniken des Julius-Hospitals zu Würzburg* (Chimica e Indagini Microscopiche di patologia eseguita presso la Clinica Giulio Hospital a Würzburg).

### Prof. Joseph Larner

Il Prof. Joseph Larner ha condotto una brillante carriera in farmacologia. È stato presidente del Dipartimento di Farmacologia presso la *University of Virginia School of Medicine* dal 1969 al 1990. È stato membro del Dipartimento di Farmacologia di quella scuola per 31 anni, durante i quali, ha reclutato diversi ricercatori nel suo laboratorio, due dei quali, il dottor Alfred Gilman e il dottor Ferid Murad, hanno in seguito ricevuto il premio Nobel per il lavoro che avevano svolto in Virginia. Nel 1987 ha ricevuto la Medaglia Banting, l'onore più alto nel campo della ricerca, proposta dalla *American Diabetes Association* e nel 1988 è stato eletto all'Istituto di Medicina dell'Accademia Nazionale delle Scienze. Il Prof. Larner è stato anche il *Chief Scientist* di Insmmed, ed è attualmente il CEO di Allomed.

### Prof. John Eric Nestler

Il Prof. John E. Nestler è o è stato consulente di Bristol-Myers Squibb, Ortho-McNeil, GlaxoSmithKline, Pfizer, e Farmaceutica Insmmed. John E. Nestler, è il consulente clinico principale dell'Insmmed e presidente di endocrinologia e metabolismo al *Medical College della Virginia Commonwealth University* degli Ospedali della Virginia.

### Prof. Baillargeon Jean-Patrice

Il Prof. Jean-Patrice Baillargeon è attualmente professore associato presso l'Università di Sherbrooke e membro attivo del team multidisciplinare dell'obesità del Centro di Ricerca Clinica del Centro Ospedaliero Universitario di Sherbrooke. Ha conseguito un master in ricerca clinica e biostatistica ed è *chercheur-boursier-clinicien* (studioso chimico) del FRSQ. Attualmente, la sua ricerca è finanziata dal CIHR e dall'FRSQ. La sua principale area di competenza riguarda l'obesità, la sua implicazione insieme all'insulina nella fisiopatologia della sindrome dell'ovaio policistico.

I suoi principali contributi sono stati: la caratterizzazione dell'aumentata azione dell'insu-

Tabella 1-I – Tappe fondamentali

Ricercatore	Anno	Scoperte più significative	Pubblicazioni sull'argomento	Affiliazioni
Prof. Johannes Joseph Scherer	1850	Identifica nel muscolo il mio- inositolo		
Prof. Joseph Lamer	1988	Identifica il mio-inositolo e il D-chiro-inositolo come secondi messaggeri intracellulari dell'in- sulina	49	Direttore scientifico presso Insmmed e attualmente Direttore ricerca e sviluppo presso Allomed.
Prof. Tony Chiu	1992 2002	L'outcome della fecondazione in vitro è correlata ai livelli di inosito- lo e alle proprietà embriofitriche del siero umano. I livelli serici e del fluido follicolare di mioinositolo in pazienti sot- toposte a IVF sono correlati alla qualità oocitaria.	5	Ricercatore indipendente
Prof. John Eric Nestler	1999	Effetti ovulatori e metabolici del D-chiro-inositolo nella PCOS	9	Responsabile clinico ricerca e sviluppo presso Insmmed
Prof. Jean-Patrice Baillargeon	2002 2009	Effetto del D-chiro-inositolo in donne magre con PCOS. Un RCT dimostra che il mio-ino- sitolo migliora la qualità oocitaria nella ICSI	10	Ricercatore indipendente
Prof. Geoffrey Allan	1998	Mediatori derivati dal fosfo-ino- sitolo glicano e insulino resistenza. Prospettive di diagnosi e terapia	5	Presidente e direttore di Insmmed Pharmaceuticals Inc.
Prof. Vittorio Unfer	2007 2010	Il mio-inositolo come induttore dell'ovulazione Myo-inositolo e follicologenesi; la PCOS deriva da una carenza vita- minica? Verso una nuova ipotesi patogenetica	16	Presidente e direttore di LO.LI. Pharma Company
Prof. Rosario D'Anna	2011	Utilizzo del mio-inositolo nella menopausa e nel diabete gesta- zionale	5	Ricercatore indipendente
Prof. Enrico Papaleo	2007	Un RCT dimostra gli effetti del mio-inositolo sulla funzione ovarica e sui fattori metabolici in donne con PCOS sottoposte a FIVET	7	Ricercatore indipendente
Prof. Tony Chiu Prof. Patrice Baillargeon Prof. Vittorio Unfer	2012	Terapia combinata mio-inositol- D-chiro-inositolo nel fisiologico rapporto 40:1: azione sinergica a livello epatico e ovarico		

lina come contributo alla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), inoltre, ha evidenziato come l'alterato metabolismo del D-chiro-inositolo nelle donne con PCOS obese correla con la resistenza all'insulina.

Il Dottor Baillargeon è *co-principal investigator in 3-year multi-disciplinary partnership for health system improvement CIHR-FRS*, progetto

finanziato per lo sviluppo e per le finalità che applicano un'innovativa, integrata e interdisciplinare sistema di cura dell'obesità che include sia medici primari che secondari. Il Dottor Baillargeon porterà il suo contributo network dell'obesità al fine di migliorare la cura dell'obesità, dell'insulino-resistenza, della sindrome metabolica, dell'azione dell'insulina e le metodolo-

gie rela  
è mem  
di End

**Prof.**

Il P  
Insmec  
tà con  
ne fede  
rinfaba  
del def  
la man  
la dele  
(*growth*  
di antic

Prim  
era vic  
Whitby  
la costi  
di svilu  
di cand  
della su  
il Prof.  
diovasc  
ories. I  
Farmac  
e il dott  
Cornell

**Prof. V**

Vitte  
1963. S  
mo dei  
"La Sap  
un affer  
integrat  
trica e  
alla Scu  
di Rom  
ne, alim  
rante la  
gnato al  
al Cent  
all'Ospe  
sericord  
Vitto

gie relative a studi fisiologici *in vivo*. Inoltre, egli è membro del Consiglio della Società canadese di Endocrinologia e Metabolismo (CSEM).

### **Prof. Geoffrey Allan**

Il Prof. Allan era presidente e direttore di Insmmed Pharmaceuticals Inc. quando la società con sede a Richmond ha vinto l'approvazione federale nel 2005 per IPLEX (Mecasermina rinfabate), un farmaco finalizzato al trattamento del deficit di crescita nei bambini causato dalla mancanza dell'IGF-I (Primary IGFD) o dalla delezione del gene dell'ormone della crescita (*growth hormone*, GH), o a causa dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti il GH.

Prima di entrare in Insmmed, il Prof. Allan era vice presidente del *Drug Development* alla Whitby Research Inc. dove era responsabile per la costruzione e direzione di un'organizzazione di sviluppo che gestiva un ampio portafoglio di candidati per l'evoluzione dei farmaci. Prima della sua associazione con la Whitby Research, il Prof. Allan è stato il capo della Sezione Cardiovascolare presso i *Wellcome Research Laboratories*. Il Prof. Allan ha ricevuto il suo B. Sc. in Farmacologia presso l'Università di Sunderland, e il dottorato di ricerca in Farmacologia presso la *Cornell University Medical*.

### **Prof. Vittorio Unfer**

Vittorio Unfer è nato a Roma (Italia) nel 1963. Si è laureato e specializzato con il massimo dei voti all'Università degli Studi di Roma "La Sapienza" in Ostetricia e Ginecologia. Egli è un affermato ricercatore sulla nutrizione e sugli integratori alimentari nella pratica clinica ostetrica e ginecologica. Nel 1992 è stato docente alla Scuola di Ostetricia all'Università degli studi di Roma "La Sapienza", sul tema della nutrizione, alimentazione e dei disturbi alimentari durante la gravidanza. Successivamente, ha insegnato al Dipartimento di Ostetricia/Ginecologia al Centro Perinatale e Medicina Riproduttiva all'Ospedale Universitario Santa Maria della Misericordia di Perugia.

Vittorio Unfer è Presidente della Società

Internazionale di Integratori Alimentari e Fitoterapia, è stato Presidente della Società Italiana di Fitoterapici e Integratori in Ostetricia e Ginecologia, è membro della Società Internazionale di Cioccolato, Cacao e Medicina e Vice Presidente Esecutivo della LO.LI. International Symposia.

Vittorio Unfer ha acquisito una lunga esperienza nell'industria farmaceutica e chimica. Nel 1996 è entrato a far parte della Società AMSA Pharma come Direttore scientifico. Ha prestato le sue competenze per lo sviluppo degli integratori alimentari presso la Menarini Pharma, Zambon, Idi farmaceutici, IBSA Svizzera e IBSA Italiana. Attualmente è consulente medico di Ricerca e Sviluppo IBSA Svizzera e Presidente della LO.LI. Pharma S.r.l.

Vittorio Unfer è titolare di numerosi brevetti ed è stato promotore dell'uso del mio-inositolo nella pratica ostetrica e ginecologica, e oggi, grazie ai suoi sforzi, la molecola è usata in più di 33 Paesi.

Vittorio Unfer è autore di circa 150 pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali ed editore di numerosi libri. Egli è stato promotore di numerosi Congressi nazionali e internazionali.

### **Prof. Tony Chiu**

Il Prof. Tony Chiu ha conseguito il suo MSc in Ostetricia e Ginecologia alla Melbourne University nel 1996, mentre ha ottenuto il PhD in Ostetricia e Ginecologia alla *Chinese University of Hong Kong* (CUHK) nel 2002. Il Dott. Chiu è stato nominato Responsabile scientifico e Professore Associato presso il dipartimento di Ostetricia e Ginecologia alla CUHK. Inoltre, ha guidato la nascita del centro di riproduzione assistita presso il *Prince of Wales Hospital* (PWH), HKSAR nel 1985. Le sue aree di ricerca sono: la maturazione *in vitro* degli ovociti, congelamento degli ovociti, sviluppo delle blastocisti e crioconservazione. Il Dott. Chiu è stato nominato scienziato del *Council on Human Reproductive Technology Inspection Committee*, HKSAR. Attualmente è il direttore del laboratorio di embriologia presso l'*Hong Kong Reproductive Medicine Centre* di Kowloon.