



SITOX *informa*

Periodico della Società Italiana di Tossicologia
Fondata nel 1967 Dir. Resp. Prof. Patrizia Hrelia

ANNO X
N. 1
Maggio 2007

Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.: 96330980580
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 3512 pag. 606 vol. II

Cari Soci,

questo numero di SITOX Informa è esclusivamente dedicato alla normativa REACH, di imminente recepimento anche nel nostro Paese. L'attuazione della normativa comporterà tutta una serie di problemi, non da ultimo di tipo economico, di cui le industrie degli stati membri subiranno il forte impatto. Numerose sono le novità del REACH, come illustrato nell'articolo del nostro Presidente, che sottolinea inoltre come la necessità di condurre gli eventuali test tossicologici ed ecotossicologici richiesti per la registrazione secondo le BPL o altri standard internazionali e di gestire notevoli flussi di informazione scientifica, porterà all'esigenza di specifiche figure professionali. Ma esistono anche le sfide lanciate dalla normativa REACH, come l'impiego di metodi alternativi alla sperimentazione animale, anche per contenere i costi ed i tempi richiesti per la definizione del profilo tossicologico delle molecole.

Sono convinta che la Società Italiana di Tossicologia possa e debba ricoprire un ruolo determinante in questo processo, ribadendo le competenze uniche del Tossicologo ed affiancando l'Accademia nel percorso formativo delle figure professionali e le Associazioni industriali nell'attuazione della normativa.

Patrizia Hrelia

INDICE

| | | | | | |
|---|---|--|----|---|----|
| Cari soci... <i>Patrizia Hrelia</i> | 1 | Lo Stato dell'arte dei metodi alternativi per il R.E.A.CH. <i>Laura Gribaldo</i> | 10 | Borse di studio per EUROTOX 2007 | 15 |
| Il regolamento REACH: la nuova sfida della moderna tossicologia <i>Giorgio Cantelli Forti e Carmela Fimognari</i> | 2 | Tossine algali: simposio internazionale | 14 | Borse di studio per IUTOX 2007 | 15 |
| | | | | Borse di Studio | 16 |

Il regolamento REACH: la nuova sfida della moderna tossicologia

Giorgio Cantelli Forti e Carmela Fimognari

Il Regolamento Europeo No. 1907/2006 introduce il sistema REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of CHemicals), un sistema integrato unico di registrazione, valutazione, restrizione ed autorizzazione dei prodotti chimici. Il sistema REACH impegna le imprese che fabbricano e importano sostanze chimiche a valutare i rischi derivanti dal loro uso ed a prendere le misure necessarie per gestire qualsiasi rischio venga individuato. L'onere della prova relativo alla sicurezza dei prodotti commercializzati viene

rovesciato e trasferito dalle autorità pubbliche all'industria.

Il cardine intorno al quale ruota il sistema REACH è rappresentato dal volume di commercializzazione della sostanza all'anno, in proporzione al quale si definiscono i dati richiesti al fine di poter produrre e/o importare una sostanza chimica.

Il Regolamento prevede l'istituzione di un'**Agenzia Europea delle Sostanze Chimiche** (con sede ad Helsinki), che ha il compito di gestire gli aspetti tecnici, scientifici ed amministrativi del sistema

REACH e di garantire la coerenza delle decisioni a livello comunitario. Essa elabora inoltre orientamenti per assistere i produttori e gli importatori, nonché le autorità competenti degli Stati membri, nell'applicazione delle disposizioni previste.

La **registrazione** costituisce l'elemento fondamentale del sistema REACH. Le sostanze chimiche fabbricate o importate in quantitativi uguali o superiori ad una tonnellata all'anno devono essere obbligatoriamente registrate in una banca dati centrale, seguendo precise scadenze temporali.

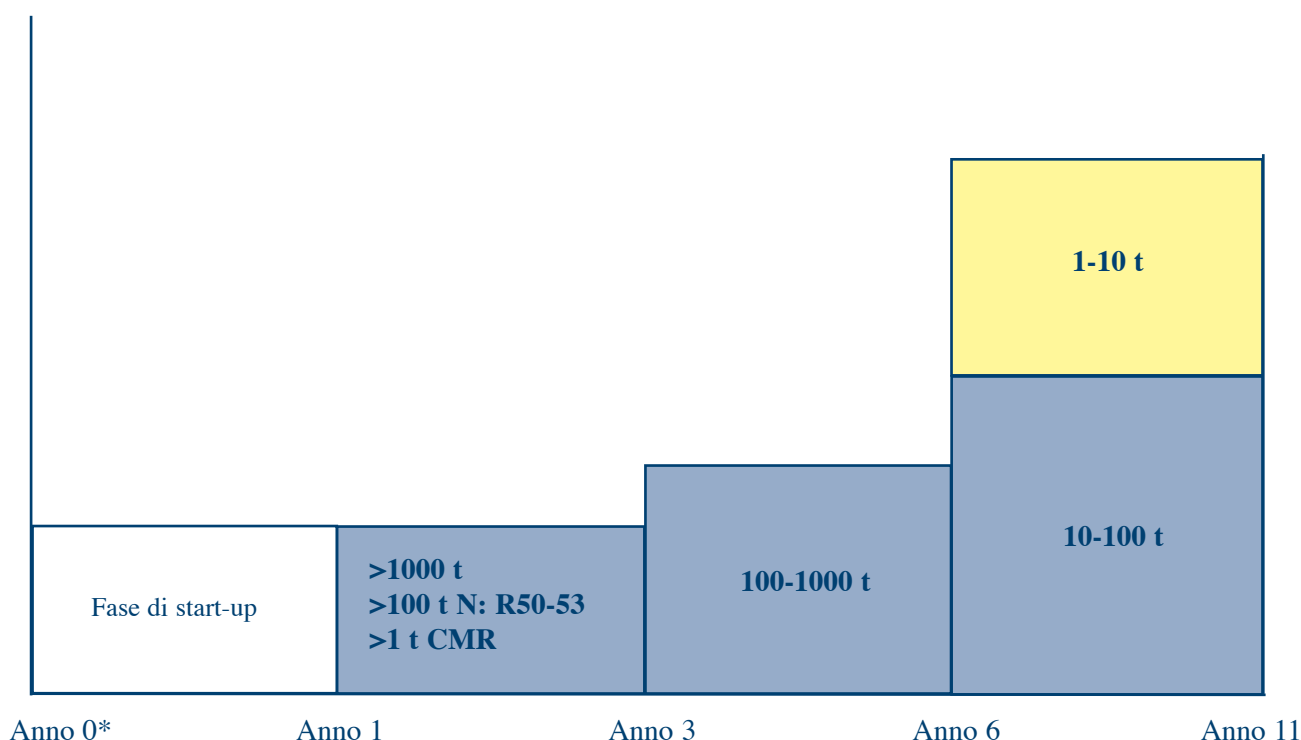


Figura 1. Scadenze per la registrazione (*anno di entrata in vigore del REACH)

Al fine della registrazione, il produttore e l'importatore devono sottomettere:

- un dossier tecnico, per sostanze prodotte o importate in quantità superiori ad 1 tonnellata/anno, in cui vengono riassunte le caratteristiche chimico-fisiche della sostanza, l'etichettatura, ecc.;
- **una relazione sulla sicurezza chimica, per sostanze prodotte o importate in quantità pari o superiori a 10 tonnellate/anno e per sostanze problematiche [es. PBT (sostanze persistenti, bioaccumulanti e tossiche) e vPvB (sostanze molto persistenti e molto bioaccumulanti)]. In questo documento devono anche essere descritti i potenziali scenari espositivi per specifici impieghi di sostanze classificate come problematiche.**

La **valutazione** permette di accertare che l'industria rispetti i propri obblighi ed eviti esperimenti inutili. Sono previsti due tipi di valutazione: la valutazione del fascicolo e la valutazione della sostanza.

La valutazione del fascicolo è obbligatoria per tutte le proposte che prevedono esperimenti sugli animali. Essa deve essenzialmente ridurre al minimo la necessità del ricorso a questo tipo di esperimenti e favorire il ricorso alle fonti di informazione alternative. La valutazione del fascicolo può essere effettuata inoltre per verificare la conformità della registrazione.

Le autorità competenti possono inoltre valutare qualsiasi

sostanza se hanno delle ragioni valide per sospettare un rischio per la salute umana e l'ambiente. Il programma di valutazione delle sostanze si baserà su programmi a rotazione predisposti dalle autorità competenti degli Stati membri.

Le sostanze estremamente problematiche sono sottoposte all'**autorizzazione** della Commissione Europea in vista di utilizzazioni particolari.

Tali sostanze comprendono:

- le sostanze CMR (sostanze cancerogene, mutagene e tossiche per il sistema riproduttivo) appartenenti alla categoria 1 e 2;
- le sostanze PBT (sostanze persistenti, bioaccumulanti e tossiche);
- le sostanze vPvB (sostanze molto persistenti e molto bioaccumulanti);
- le sostanze problematiche aventi effetti gravi irreversibili sull'uomo e l'ambiente, come i perturbatori endocrini.

Se i rischi derivanti dall'uso di tali sostanze possono essere adeguatamente gestiti, l'autorizzazione viene concessa. In caso contrario, la Commissione Europea considera il livello di rischio e l'eventuale interesse socio-economico dell'uso della sostanza e se esistono sostanze alternative. Sulla base di tali fattori, la Commissione Europea decide di autorizzare la sostanza.

La procedura di **restrizione** offre una rete di sicurezza che permette di gestire i rischi che non sono adeguatamente contemplati da altre disposizioni del sistema REACH. Le proposte di restrizioni possono

riguardare le condizioni di fabbricazione, uso e/o immissione sul mercato di una sostanza o anche, se necessario, il divieto di tali attività. Sono elaborate dagli Stati membri o dalla Commissione Europea.

La relazione sulla sicurezza chimica deve presentare un'accurata valutazione dei pericoli per la salute umana, quindi, ad es. gli effetti tossicocinetici, irritazione a livello di pelle, occhi e vie respiratorie, sensibilizzazione, mutagenesi, ecc. Sulla base dei risultati di queste valutazioni, uno o più livelli derivati senza effetto (DNEL, o DAEL nel caso di sostanze ad azione irreversibile) sono determinati per la sostanza, in funzione delle vie, della durata e della frequenza probabili dell'esposizione. (Il DNEL è ottenuto dalla NOAEL/Assessment Factor. E' necessario applicare l'Assessment Factor a causa delle differenze tra i dati sperimentali e la reale situazione espositiva, tenuto conto di variabilità interindividuale e fattori di incertezza).

La relazione sulla sicurezza chimica deve presentare un'accurata valutazione anche dei pericoli per l'ambiente, considerando sia i tre comparti acquatico, terrestre ed atmosferico e soprattutto deve definire le caratteristiche di persistenza e di bioaccumulo della sostanza. Particolare attenzione viene rivolta dal REACH alla gestione delle sostanze persistenti e bioaccumulabili, in considerazione della loro potenziale capacità di inserirsi e permanere a livello di determinati comparti ambientali e,

quindi, di costituire un pericolo per la salute di particolari ecosistemi.

La parte successiva della relazione sulla sicurezza chimica deve essere quella di predisporre uno scenario di esposizione per l'uso o gli usi identificati della sostanza. Uno scenario d'esposizione è l'insieme delle condizioni che descrivono il modo in cui la sostanza è fabbricata o utilizzata durante il suo ciclo di vita e il modo in cui il fabbricante o l'importatore controlla o raccomanda agli utilizzatori a valle di controllare l'esposizione delle persone e dell'ambiente. Se la sostanza è immessa sul mercato, gli scenari di esposizione pertinenti possono essere più di uno per la stessa sostanza, ciascuno dei quali deve comprendere le misure di gestione dei rischi e le condizioni operative.

La fase finale della relazione sulla sicurezza chimica è la caratterizzazione dei rischi, sia per singoli scenari d'esposizione che complessiva. Quest'ultima tiene conto di tutti gli usi identificati dal dichiarante. Se le ipotesi iniziali conducono a una caratterizzazione dei rischi stando alla quale i rischi per la salute umana e l'ambiente non sono controllati in modo adeguato, è necessario svolgere un processo iterativo con la modifica di uno o più fattori nella valutazione dei pericoli o dell'esposizione allo scopo di dimostrare un controllo adeguato. La revisione della valutazione dei pericoli può comportare la produzione di informazioni supplementari circa i

pericoli. La revisione della valutazione dell'esposizione può comportare un'appropriata modifica delle condizioni operative o delle misure di gestione dei rischi nello scenario d'esposizione o una stima più precisa dell'esposizione.

Per la valutazione dei pericoli per la salute umana da includere nella relazione sulla sicurezza chimica, il Regolamento REACH fornisce un elenco dettagliato delle informazioni tossicologiche prescritte, in funzione della quantità di sostanza fabbricata od importata annualmente. Per sostanze prodotte od importate in quantità pari o superiori ad 1 tonnellata, è necessario fornire informazioni circa il potenziale irritante e corrosivo a livello cutaneo ed oculare, la mutagenicità e la tossicità acuta in seguito ad un'unica via di somministrazione. La maggior parte delle informazioni richiedono test in vitro.

L'industria deve poi fornire informazioni sull'impatto ambientale, riguardanti però, a volumi di 1 tonnellata di sostanza immessa sul mercato, la tossicità su un'unica matrice ambientale, quella acquatica, e sulla biodegradabilità.

All'aumentare della quantità di sostanza immessa sul mercato, le informazioni tossicologiche che l'industria è obbligata a presentare sono sempre più complesse (All.1). Esse, infatti, richiedono la somministrazione della sostanza attraverso diverse vie, studi di tossicità più lunghi, quali quelli di tossicità per dose ripetuta, ecc.

La stessa cosa per il livello ambientale. Assistiamo, quin-

di, ad un incremento rilevante del numero di informazioni prescritte dal REACH, alcune delle quali possono essere ottenute solo mediante sperimentazioni in vivo.

Tutto ciò si traduce in un incremento non trascurabile dei tempi necessari per la conduzione degli studi e in un notevole impatto economico sull'industria.

Appare, quindi, necessario sviluppare una strategia che consenta un contenimento delle sperimentazioni da condurre e, quindi, dei costi e tempi per l'industria. In questo contesto, l'impiego delle cosiddette "Intelligent Testing Strategies" può risultare estremamente utile. Queste si basano su un'attenta analisi dei dati esistenti su un determinato composto chimico, al fine di verificare se siano sufficienti a fornire le informazioni di base sul pericolo, da cui poi procedere ad una corretta stima del rischio. Nel caso in cui i dati esistenti non fossero sufficienti, si procede alla conduzione di analisi QSAR od eventualmente alla pianificazione di esperimenti in vitro, limitando così la sperimentazione in vivo, che rappresenta un approccio estremamente costoso e lungo, solo a particolari sostanze definite prioritarie sulla base del profilo tossicologico particolarmente lacunoso o carente.

L'esperienza americana per sostanze immesse sul mercato ad alti volumi, quindi potenzialmente ad alto impatto per la salute dell'uomo e dell'ambiente, ha dimostrato che per la maggior parte di tali composti

è possibile ottenere informazioni rilevanti per la definizione del loro profilo tossicologico attraverso un'attenta analisi dei dati esistenti su ciascun composto e che il ricorso a specifici test si è reso necessario solo per una percentuale molto bassa di composti.

E' però importante sottolineare che la percentuale più alta di dati esistenti deriva da informazioni non pubblicate, quindi in possesso delle industrie produttrici. Da ciò discende la necessità per le industrie di costituire dei consorzi per la condivisione delle informazioni e per evitare di condurre test inutili.

L'esigenza di figure professionali specifiche

Da quanto presentato, si comprende che l'impatto dell'applicazione del REACH sarà particolarmente oneroso per le imprese, che oltre a dover fronteggiare costi notevoli, si troveranno a dover disporre di competenze estremamente specifiche per poter predisporre un accurato processo di valutazione e gestione del rischio. Poiché lo spettro del rischio tossicologico è estremamente variegato, le informazioni richieste sono in taluni casi molto complesse e richiedono indubbiamente un'approfondita conoscenza in ambito tossicologico.

L'applicazione del sistema REACH richiede la creazione di specifiche figure professionali, in grado di affiancare le aziende e le Autorità compe-

tenti nella corretta valutazione e gestione del rischio derivante dall'uso di sostanze chimiche.

Poiché il cardine intorno al quale ruota il sistema REACH è rappresentato dal volume di commercializzazione della sostanza all'anno, in proporzione al quale si definiscono i dati richiesti al fine di poter produrre e/o importare una sostanza chimica, è possibile delineare due diverse realtà coinvolte nell'attuazione del REACH, e cioè le piccole/medie imprese da una parte e le imprese grandi dall'altra, e fa emergere la necessità di due diverse figure professionali:

- una figura di I livello, con formazione triennale, per le piccole/medie imprese;
- una figura di II livello, con formazione magistrale, per le imprese più grandi e per società di servizi per piccole/medie imprese.

L'Università, quale Istituzione deputata alla formazione professionale, deve mettere in atto due distinti percorsi formativi. Per quanto riguarda la figura professionale di II livello, l'Università è già in grado di garantirne la formazione attraverso, ad esempio, il Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, attivato presso la Facoltà di Farmacia di numerosi Atenei, che fornisce, oltre ad approfondite conoscenze chimiche, anche un'adeguata formazione tossicologica.

Diversa è, invece, la situazione per la figura di I livello. Per formare questa figura, è auspicabile la cooperazione tra i

diversi Enti che, in diversa misura e con diverso ruolo, sono o potrebbero essere chiamati in causa nella gestione del sistema REACH:

- 1) Autorità competenti dei singoli Stati membri, che nell'esercizio delle funzioni di controllo sulla salute dell'uomo e dell'ambiente in materia di REACH, avrà necessità di laureati opportunamente formati, in grado di svolgere le attività sopra descritte per garantire l'applicazione delle disposizioni previste.
- 2) Federchimica e, quindi, le aziende a cui spetta, secondo il Regolamento REACH, l'onere della prova relativo alla sicurezza dei prodotti commercializzati, e cioè un'attenta valutazione dei rischi derivanti dall'uso dei prodotti commercializzati e la gestione delle misure necessarie per gestire qualsiasi rischio venga individuato.
- 3) L'Università, a cui spetta, per ruolo istituzionale, la formazione delle figure professionali in grado di rispondere alle esigenze del REACH sia in ambito pubblico che privato.

La Società Italiana di Tossicologia potrebbe svolgere il ruolo di garanzia, con l'obiettivo di un trasferimento e coordinamento nazionale per la formazione delle figure professionali e per il loro inserimento nelle sedi di lavoro pubbliche e private. La Società Italiana di Tossicologia potrà inoltre promuovere successivamente le necessarie attività di aggiornamento.

Allegato 1

INFORMAZIONI NORMALMENTE RICHIESTE PER LE SOSTANZE FABBRICATE O IMPORTATE IN QUANTITÀ PARI O SUPERIORI A 1 TONNELLATA

INFORMAZIONI SULLE PROPRIETÀ FISICO-CHIMICHE DELLA SOSTANZA

1. Stato della sostanza a 20° C e 101,3 kPa
2. Punto di fusione/congelamento
3. Punto di ebollizione
4. Densità relativa
5. Pressione del vapore
6. Tensione superficiale
7. Idrosolubilità
8. Coefficiente di ripartizione n-ottanolo/acqua
9. Punto di infiammabilità
10. Infiammabilità
11. Proprietà esplosive
12. Temperatura di autoinfiammabilità
13. Proprietà comburenti
14. Granulometria

INFORMAZIONI TOSSICOLOGICHE

1. Irritazione o corrosione cutanea
2. Irritazione degli occhi
3. Sensibilizzazione cutanea
4. Mutagenicità
 - 4.1. Studio in vitro della mutazione genica dei batteri
Studi di mutagenicità supplementari devono essere previsti in caso di risultato positivo.
5. Tossicità acuta
 - 5.1 Per via orale

INFORMAZIONI ECOTOSSICOLOGICHE

1. Tossicità acquatica
 - 1.1. Test di tossicità a breve termine su invertebrati (specie preferita: dafnie)

Il dichiarante può prevedere di effettuare test di tossicità a lungo termine anziché a breve termine.

2. Degradazione
 - 2.1 Biotica
 - 2.1.1 Facile biodegradabilità

INFORMAZIONI SUPPLEMENTARI NORMALMENTE RICHIESTE PER LE SOSTANZE FABBRICATE O IMPORTATE IN QUANTITÀ PARI O SUPERIORI A 10 TONNELLATE

Prima di realizzare nuovi esperimenti per determinare le proprietà elencate nel presente allegato, si procede alla valutazione di tutti i dati in vitro, i dati in vivo, i dati storici, i dati ottenuti mediante R(Q)SA validi e i dati relativi a sostanze strutturalmente affini (metodo "read-across") che sono disponibili.

INFORMAZIONI TOSSICOLOGICHE

1. Irritazione cutanea
 - 1.1. Irritazione cutanea in vivo
2. Irritazione degli occhi
 - 2.1. Irritazione degli occhi in vivo
3. Mutagenicità
 - 3.1. Studio in vitro della citogenicità su cellule di mammifero o studio del micronucleo in vitro
 - 3.2. Studio in vitro delle mutazioni geniche su cellule di mammifero.
Altri studi in vitro delle mutazioni geniche su cellule di mammifero, in caso di risultato negativo.
 - 3.3. Studi appropriati di mutagenicità in vivo sono presi in considerazione in caso di risultato positivo di uno degli studi di mutagenicità in vitro.
4. Tossicità acuta

La via di applicazione deve basarsi sull'uso previsto della sostanza per la preparazione contenente la sostanza e la relativa esposizione.

La seconda via di tossicità acuta deve essere sottoposta a sperimentazione solo se non si può derivare l'informazione dalle altre informazioni disponibili.

Per i gas e i liquidi volatili (pressione del vapore superiore a 10⁻² Pa a 20° C), sono fornite infor-

mazioni sulla via d'inalazione.

Per le sostanze diverse dai gas, le informazioni sono fornite per almeno due vie, di cui una è la via orale. La scelta della seconda via dipende dalla natura della sostanza e dalla via probabile dell'esposizione umana. Se esiste soltanto una sola via d'esposizione, sono fornite informazioni per questa sola via.

4.1. Per via orale

4.2. Per inalazione

4.3. Per via cutanea

5. Tossicità da dose ripetuta

5.1. Studio di tossicità da dose ripetuta a breve termine (28 giorni), una sola specie, maschio e femmina, via di somministrazione più appropriata, tenuto conto della via probabile dell'esposizione umana.

Lo studio di tossicità subcronica (90 giorni) è proposto dal dichiarante:

- se la frequenza e la durata dell'esposizione umana indicano che uno studio a più lungo termine è appropriato e si verifica una delle condizioni seguenti:
- altri dati disponibili indicano che la sostanza può avere una proprietà pericolosa che uno studio di tossicità a breve termine non permette di individuare;
- studi tossicocinetici concepiti in modo appropriato rivelano un accumulo della sostanza o dei suoi metaboliti in alcuni tessuti o organi, che uno studio di tossicità a breve termine potrebbe non individuare, ma che rischiano di produrre effetti nocivi dopo un'esposizione prolungata.

Studi supplementari sono proposti dal dichiarante o possono essere richiesti dall'autorità competente dello Stato membro di valutazione nei casi seguenti:

- non identificazione di un NOAEL nello studio di 28 giorni o 90 giorni, eccetto se la ragione di questa non identificazione risiede nell'assenza di effetti tossici nocivi;
- tossicità che suscita particolare preoccupazione (ad es. per la gravità degli effetti);
- indicazioni dell'esistenza di un effetto per cui

gli elementi disponibili non permettono la caratterizzazione tossicologica e/o la caratterizzazione dei rischi. In questi casi, può anche essere preferibile realizzare studi tossicologici specifici destinati ad esaminare tali effetti (ad es. immunotossicità, neurotossicità);

- la via d'esposizione utilizzata nello studio iniziale sulla dose ripetuta è risultata inappropriata in relazione alla via d'esposizione umana prevista, ed è stato impossibile procedere a un'estrapolazione da via a via;
- preoccupazioni particolari riguardo all'esposizione (ad es. uso in prodotti di consumo comportante livelli d'esposizione vicini ai livelli di dose ai quali può essere prevista una tossicità per l'essere umano); o
- non individuazione, nello studio di 28 giorni o 90 giorni, di effetti apparsi in sostanze la cui struttura molecolare presenta un'evidente affinità con quella della sostanza studiata.

6. Tossicità per la riproduzione

Una valutazione iniziale deve tener conto di tutte le informazioni tossicologiche disponibili (per esempio dallo studio di 28 o 90 giorni), in particolare dell'informazione sulle sostanze con una struttura affine, derivate da stime (Q)SAR o dai metodi in vitro.

7. Tossicocinetica

7.1. Valutazione del comportamento tossicocinetico della sostanza, se può essere dedotto dalle informazioni pertinenti disponibili

INFORMAZIONI ECOTOSSICOLOGICHE

1. Studio dell'inibizione respiratoria su fanghi attivi
2. Degradazione
 - 2.1. Biotica
 - 2.1.1. Facile biodegradabilità
 - 2.2. Abiotica
 - 2.2.1. Idrolisi come funzione del pH
3. Destino e comportamento nell'ambiente
 - 3.1. Screening dell'adsorbimento/deadsorbimento

INFORMAZIONI SUPPLEMENTARI NORMALMENTE RICHIESTE PER LE SOSTANZE FABBRICATE O IMPORTATE IN QUANTITÀ PARI O SUPERIORI A 100 TONNELLATE

INFORMAZIONI SULLE PROPRIETÀ FISI-CO-CHIMICHE DELLA SOSTANZA

1. Stabilità nei solventi organici ed identità dei prodotti di degradazione pertinenti
Necessario soltanto se la stabilità della sostanza è ritenuta critica.
2. Costante di dissociazione
3. Viscosità

INFORMAZIONI TOSSICOLOGICHE

1. Mutagenicità
Se non sono disponibili risultati di uno studio in vivo, il dichiarante propone uno studio della mutagenicità in vivo appropriato.
Se uno studio in vivo disponibile dà un risultato positivo, altri studi in vivo sono proposti.
2. Tossicità da dose ripetuta
 - 2.1. Studio della tossicità da dose ripetuta a breve termine (28 giorni), una sola specie, maschio e femmina, via di somministrazione più appropriata, tenuto conto della via probabile di esposizione umana.
 - 2.2. Studio della tossicità subcronica (90 giorni), una sola specie, roditore, maschio e femmina, via di somministrazione più appropriata, tenuto conto della via probabile dell'esposizione umana.

Studi supplementari sono proposti dal dichiarante o possono essere richiesti dall'autorità competente dello Stato membro di valutazione nei casi seguenti:

- non identificazione di un NOAEL nello studio di 90 giorni, tranne se la ragione di questa non identificazione è l'assenza di effetti tossici nocivi;
- tossicità particolarmente preoccupante (ad es. per la gravità degli effetti);
- indicazioni dell'esistenza di un effetto i cui ele-

menti disponibili non permettono la caratterizzazione tossicologica e/o la caratterizzazione dei rischi. In questi casi, può anche essere più appropriato realizzare studi tossicologici specifici destinati a studiare tali effetti (ad es. immunotossicità, neurotossicità);

- preoccupazioni particolari riguardanti l'esposizione (ad es. uso in prodotti di consumo, comportanti livelli d'esposizione elevati rispetto ai livelli di dose ai quali è prevedibile una tossicità per l'essere umano).
3. Tossicità per la riproduzione
Gli studi non devono essere realizzati:
 - se la sostanza è nota come agente cancerogeno genotossico e misure idonee di gestione dei rischi sono attuate;
 - se la sostanza è nota come agente mutageno in cellule germinali e misure idonee di gestione dei rischi sono attuate;
 - 3.1. Studio della tossicità per lo sviluppo, una specie, via di somministrazione più appropriata, tenuto conto della via probabile di esposizione umana.
 - 3.2. Studio di tossicità per la riproduzione su due generazioni, una sola specie, maschio e femmina, via di somministrazione più appropriata, tenuto conto della via probabile di esposizione umana.

INFORMAZIONI ECOTOSSICOLOGICHE

1. Tossicità acquatica
 - 1.1. Test di tossicità a lungo termine su dafnie (tranne se questi dati sono già forniti)
 - 1.2. Test di tossicità a lungo termine su pesci (tranne se questi dati sono già forniti)

Le informazioni sono fornite per uno dei punti seguenti: 1.2.1, 1.2.2 o 1.2.3.

- 1.2.1. Test di tossicità su pesci nelle prime fasi di vita (fels)
- 1.2.2. Test di tossicità a breve termine su pesci nelle fasi di embrione e di avannotto
- 1.2.3 Test di crescita dei giovanili di pesci
2. Degradazione
 - 2.1. Biotica

- 2.1.1. Test di simulazione sulla degradazione finale nelle acque di superficie.
- 2.1.2. Test di simulazione sul suolo (per le sostanze con un forte potenziale d'adsorbimento sul suolo).
- 2.1.3. Test di simulazione su sedimenti (per le sostanze con un forte potenziale d'adsorbimento sui sedimenti).
- 2.2. Identificazione dei prodotti di degradazione
- 2.3. Destino e comportamento nell'ambiente
 - 2.3.1. Bioconcentrazione in una specie acquatica, preferibilmente un pesce
- 3. Effetti sugli organismi del suolo
 - 3.1. Tossicità a breve termine per i lombrichi
 - 3.2. Effetti sui microorganismi del suolo
 - 3.3. Tossicità a breve termine per le piante

INFORMAZIONI SUPPLEMENTARI NORMALMENTE RICHIESTE PER LE SOSTANZE FABBRICATE O IMPORTATE IN QUANTITÀ PARI O SUPERIORI A 1000 TONNELLATE

INFORMAZIONI TOSSICOLOGICHE

- 1. Se opportuno, in caso di risultato positivo di un precedente studio della mutagenicità, il dichiarante propone studi della mutagenicità supplementari.
- 2. Uno studio della tossicità a lungo termine da dose ripetuta (≥ 12 mesi) può essere proposto dal dichiarante o richiesto dall'autorità dello Stato membro di valutazione se la frequenza e la durata dell'esposizione umana indicano che uno studio a più lungo termine è appropriato e se si dà una delle condizioni seguenti:
 - lo studio di 28 o di 90 giorni ha rivelato effetti di tossicità seri o gravi, che suscitano preoccupazioni particolari, per i quali gli elementi disponibili non permettono la caratterizzazione tossicologica o la caratterizzazione dei rischi;
 - effetti apparsi in sostanze la cui struttura molecolare presenta una stretta affinità con quella della sostanza studiata non sono stati individuati dallo studio di 28 giorni o di 90 giorni;
 - la sostanza può presentare una proprietà pericolosa che non può essere individuata da uno

studio di 90 giorni.

- 3. Tossicità per la riproduzione
 - 3.1. Test di tossicità per la riproduzione su due generazioni, una sola specie, maschio e femmina, via di somministrazione più appropriata, tenuto conto della via probabile di esposizione umana, tranne se questi dati sono già forniti.
- 4. Uno studio della cancerogenicità può essere proposto o può essere richiesto dall'autorità competente dello Stato membro di valutazione:
 - se la sostanza ha un uso ampiamente dispersivo o se esistono prove di un'esposizione umana frequente o a lungo termine; e
 - se la sostanza è classificata come mutagena, categoria 3, o se gli studi sulla dose ripetuta dimostrano che essa può causare iperplasia e/o lesioni preneoplastiche.

INFORMAZIONI ECOTOSSICOLOGICHE

- 1. Degradazione
 - 1.1. Biotica
 - 1.1.1. Test di conferma supplementari sui tassi di biodegradazione (aerobica e/o anaerobica) nei comparti ambientali (acqua, sedimento, suolo), in particolare al fine di identificare i prodotti di degradazione più importanti.
- 2. Destino e comportamento nell'ambiente.
 - 2.1. Studi supplementari sul destino e il comportamento nell'ambiente
- 3. Effetti sugli organismi del suolo
 - 3.1. Test di tossicità a lungo termine su lombrichi, tranne se queste informazioni sono già fornite in osservanza delle disposizioni dell'allegato VII
 - 3.2. Test di tossicità a lungo termine su invertebrati diversi dai lombrichi, tranne se queste informazioni sono già fornite
 - 3.3. Test di tossicità a lungo termine su piante, tranne se queste informazioni sono già fornite
 - 3.4. Tossicità a lungo termine per gli organismi che vivono in sedimenti
 - 3.5. Tossicità a lungo termine o tossicità per la riproduzione per gli uccelli

Lo stato dell'arte dei metodi alternativi per il R.E.A.CH.

Laura Gribaldo

Nel dicembre 2006 il Consiglio dei Ministri dell'Unione Europea ha adottato una nuova regolamentazione per la registrazione, valutazione e autorizzazione delle sostanze chimiche (REACH), che entrerà in vigore dal giugno di quest'anno.

La Commissione aveva presentato nel febbraio 2001 un Libro Bianco sulla strategia per una nuova politica in materia, ed aveva individuato gli obiettivi che devono essere perseguiti per raggiungere uno sviluppo sostenibile dell'industria chimica nel quadro del mercato unico. Il Libro Bianco enuncia gli elementi essenziali della strategia, in particolare la creazione di un sistema unico di regolamentazione per tutte le sostanze, che attribuisce all'industria la responsabilità di produrre dati sulle proprietà intrinseche delle sostanze stesse e per la valutazione dei rischi connessi al loro uso. L'obiettivo principale della nuova politica sarà lo sviluppo sostenibile per proteggere meglio la salute umana e l'ambiente stimolando l'innovazione.

Nel maggio 2003 la Commissione ha deciso di aprire una consultazione via Internet sulla praticabilità della normativa in progetto, comprese le prescrizioni tecniche, senza mettere in questione l'ambito e gli obiet-

tivi del sistema proposto. La consultazione si è svolta tra il 15 maggio ed il 10 luglio 2003. Sono pervenuti oltre 6.000 contributi, il 42% dei quali provenienti dall'industria (imprese o associazioni). 142 risposte sono giunte da organizzazioni non governative, sindacati compresi. La metà circa dei contributi sono giunti da privati. In molti casi sono stati sollevati problemi riguardanti gli esperimenti su animali.

Sono state effettuate parecchie stime sul numero degli animali da laboratorio richiesti per queste valutazioni e sui costi per l'effettuazione delle prove. Secondo un rapporto pubblicato dall'Istituto per l'ambiente e la salute del Consiglio di Ricerca Medica britannico, REACH richiederà l'uso di circa 12.8 milioni di vertebrati (8.4 milioni di mammiferi, 4.4 milioni di pesci). Qualunque siano i numeri precisi, saranno comunque molto alti, ancor di più se si effettueranno i saggi di valutazione dei distruttori endocrini e della neurotossicità. Un esame su così vasta scala non solo richiederà un numero elevato di animali, ma sarà costoso, richiederà tempo, e rappresenterà un ostacolo al completamento dei dossier di rischio.

Oltre alle problematiche eti-

che e di interesse pubblico, considerazioni economiche richiedono lo sviluppo e la convalida di strategie alternative all'uso di animali in tossicologia regolatoria.

Il CCR, Centro Comune di Ricerca della Commissione Europea, promuove attivamente lo sviluppo, la convalida e l'attuazione di metodi alternativi. Ciò comprende metodi in vitro e in silico, es. metodi basati sulla coltura delle cellule, così come i Q(SAR)s, e altri metodi computerizzati per la previsione della tossicità e per l'identificazione dei rischi. Il CCR ritiene tali metodi essenziali per raggiungere i requisiti stabiliti dal nuovo quadro legislativo europeo sulle sostanze chimiche. Il successo di REACH, tuttavia, dipende fortemente dalla disponibilità di scientifici esperti che applichino tali metodi. Come centro di riferimento per la scienza e la tecnologia nell'ambito dell'Unione, il CCR è sensibile a tali bisogni e offre ai ricercatori di tutti gli Stati membri la possibilità di ottenere informazione e formazione in materia di metodi di valutazione dei rischi. ECVAM, il centro Europeo per la Convalida dei Metodi Alternativi creato dalla Commissione in seno al CCR, ha recentemente ristrutturato i suoi servizi proprio in relazio-

ne agli obiettivi imposti dalle politiche dell'UE in materia di prodotti chimici e cosmetici. In tale contesto, le attività in cui lo staff di ECVAM è coinvolto sono: tossicità cutanea, sensibilizzazione cutanea, tossicità sistemica, tossicità del sistema riproduttivo, carcinogenicità, tossicocinetiche, eco-tossicologia e modellistica computerizzata.

ECVAM è oggi il maggior centro di riferimento europeo per la convalida dei metodi alternativi e realizza il proprio lavoro in collaborazione con altri organismi internazionali quali l'Organizzazione di Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE), il Comitato di Coordinazione Intergovernativa degli Stati Uniti per la Convalida dei Metodi Alternativi (ICCVAM), e la corrispondente nascente organizzazione giapponese dei metodi alternativi. Il percorso, lungo (circa dieci anni) e complesso, inizia con la definizione del metodo, di cui poi viene accertata l'affidabilità (riproducibilità) e la pertinenza (capacità predittiva e applicabilità), per poi iniziare l'iter verso l'accettazione da parte delle autorità legislative. Recentemente ECVAM, per accelerare il processo ha proposto una procedura più snella [1] e ha preso in considerazione l'idea di stabilire dei criteri che possano consentire di ottimizzare anche le informazioni già esistenti su saggi che, sia pure non ancora validati, vengono utilizzati già di routine in alcuni laboratori, per ottenere informazioni preliminari. Questo tipo di validazione (retrospettiva) si basa sull'evidenza data dall'analisi dei dati dispo-

nibili e non richiede lavoro sperimentale per ottenere nuove informazioni (in questo caso è detta prospettiva). Un terzo tipo di validazione (catch-up validation) consiste nel considerare come base di valutazione un metodo già validato, che si vuole modificare per uno o più aspetti.

Per quanto riguarda gli effetti delle sostanze chimiche sulla salute, è ormai disponibile un certo numero di metodi già validati e riconosciuti dalle legislazioni internazionali che potranno essere utilizzati per evidenziare possibili effetti indesiderati, contribuendo a ridurre il numero degli animali o, in qualche caso, a sostituirli. Molti altri sono in corso di validazione ed è molto intensa l'attività di ricerca per lo sviluppo di metodi alternativi utilizzabili singolarmente o in batteria. Per quanto riguarda i metodi già attualmente disponibili, essi coprono prevalentemente aspetti di tossicità cutanea, come corrosività, fototossicità e assorbimento cutaneo.

Per identificare possibili effetti di corrosione cutanea sono oggi disponibili quattro saggi alternativi che consentono la riduzione (misura della resistenza elettrica transepidermica, Ter) o la sostituzione (modelli di pelle umana ricostituita, EpiskinTM, EpiDerm e Corrositex) degli animali. Questi protocolli sono presenti nell'allegato V della direttiva 67/548/EEC (metodi B40 e B40bis) e nelle linee guida OECD 430 e 431.

La fototossicità e la fotoirritazione, reazioni acute che possono essere causate da una singola esposizione a una

sostanza contemporaneamente all'esposizione alle radiazioni visibili o ultraviolette, possono manifestarsi anche in seguito al trattamento con sostanze di uso corrente come i cosmetici. Per evidenziare questo tipo di effetto non esiste un metodo ufficiale in vivo, ma un metodo in vitro (3T3 NRU PI), che utilizza la linea cellulare Balb/c 3T3, clone 31, presente nell'allegato V (metodo B41) e nelle linee guida OECD (TG 432).

Per assorbimento cutaneo si intende il processo mediante il quale una sostanza è trasportata dallo strato corneo attraverso l'epidermide e il derma, fino a raggiungere il sistema circolatorio e quindi i diversi tessuti dell'organismo. Questa informazione è generalmente richiesta per accertare il possibile rischio legato a sostanze che possono venire a contatto con la pelle sia volontariamente che accidentalmente. Il saggio in vitro attualmente disponibile si basa fondamentalmente sulla misura della diffusione del composto in esame dalla superficie del campione di pelle, artificiale (metodo sostitutivo) o prelevata da animali (metodo di riduzione), in un recipiente di raccolta, dove poi verrà opportunamente misurato.

Il metodo è presente nell'allegato V (metodo B45) e nella linea guida Ocse (Tg428).

Altri due aspetti della tossicità locale sono l'irritazione cutanea e l'irritazione oculare. Attualmente il saggio di irritazione cutanea, che utilizza il coniglio albino, viene eseguito secondo il protocollo contenuto nell'allegato V (metodo B4) e nella linea guida Ocse 404, la

cui ultima revisione del 2002 è accompagnata da un “documento guida” che suggerisce una strategia a tappe volta a scoraggiare l’uso del saggio in vivo sul coniglio. Infatti, permette di utilizzare gli animali solo per confermare le indicazioni negative ottenute esaminando in sequenza vari elementi (dati sull’essere umano, caratteristiche fisico-chimiche, relazioni struttura-attività, risultati ottenuti con saggi in vitro man mano disponibili).

Nel periodo 1999-2000 è stato condotto uno studio internazionale di prevalidazione di cinque modelli che non ha dato risultati soddisfacenti. Successivamente, nel 2003, una volta raggiunte le condizioni sperimentali ottimali, soltanto tre modelli, due di pelle umana ricostituita (EpiSkin e EpiDerm) e uno di riduzione sul topo (Skin Integrity Function Test, Sift) sono entrati in uno studio di validazione, finanziato da ECVAM, che aveva lo scopo di accertare la loro capacità di discriminare tra irritanti e non irritanti. Attualmente lo studio è terminato ed è in fase di valutazione da parte di un gruppo di esperti indipendenti.

Il protocollo del saggio richiesto dalla legislazione per osservare eventuali effetti irritanti per l’occhio è contenuto nell’allegato V della direttiva 67/548/Cee (metodo B5) e nella linea guida Ocse 405. Anche questo viene effettuato sul coniglio albino, ma è contestato per motivi etici, perché molto doloroso, e scientifici, perché soggetto a una interpretazione qualitativa dei risultati. Anche in questo caso, alla linea guida Ocse è allegato un

documento che propone la stessa strategia adottata per l’irritazione della pelle, dimostratasi efficace nel contribuire alla riduzione del numero degli animali coinvolti e della loro sofferenza.

Esistono metodi in vitro a diverso livello di complessità comunemente utilizzati nei laboratori di tutto il mondo per l’identificazione di forti irritanti per gli occhi e alcuni di essi sono già autorizzati dalle autorità nazionali di alcuni paesi, anche se non ancora formalmente validati. Attualmente sono in fase di valutazione i risultati prodotti da uno studio di validazione retrospettiva su modelli organotipici

I metodi finora richiesti per evidenziare i possibili effetti sensibilizzanti di una sostanza sono descritti nell’allegato V (B6) e nella linea guida Ocse 406 e utilizzano la cavia, ma recentemente è stato adottato dalla legislazione (B 42, Tg 429) un saggio di riduzione (Local Lymph Node Assay, LLNA) che utilizza il topo, a cui bisogna ricorrere in prima battuta per monitorare questo tipo di effetto. Attualmente l’attenzione si è focalizzata sulle colture di cellule dendritiche di origine umana, che possono essere mantenute a breve termine. Anche se è stato riconosciuto che queste cellule non sono in grado di dare una risposta definitiva, esse possono essere comunque utili se incluse in un approccio integrato. Recentemente è stato finanziato dalla Commissione Europea un progetto integrato, Sens-it-iv, che ha lo scopo di sviluppare una strategia di saggi in vitro capaci di identificare sensibilizzanti

cutanei e respiratori.

Due linee guida OCSE, Tg 421 (reproduction/developmental toxicity screening test) e Tg 422 (combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test) sono attualmente utilizzate per evidenziare gli effetti sulla riproduzione. L’affidabilità dei metodi alternativi in questo settore è stata più volte messa in discussione negli ultimi 25 anni per la difficoltà di applicarli a un processo tanto complesso. Sono stati sviluppati e validati dei metodi che consentono di individuare possibili effetti nocivi sull’embrione. Questi tests, un saggio di sostituzione (Embryonic Stem Cell test, Est), che si basa sull’uso di cellule staminali e due di riduzione (Micromass e Whole Embryo), non sono ancora entrati nella regolamentazione. Attualmente le speranze sono affidate a un progetto integrato (ReProTect), finanziato nell’ambito del VI programma quadro della Commissione Europea iniziato a luglio 2004. Sono stati identificati una serie di saggi relativi alle diverse fasi dell’intero ciclo riproduttivo e ne verrà valutata la possibile utilizzazione in batteria all’interno di una strategia.

I saggi di tossicità acuta sono richiesti per evidenziare possibili effetti indesiderati provocati da una singola dose di sostanza/prodotto e utilizzano i roditori. Recentemente, per la tossicità acuta orale sono entrati nelle linee guida Ocse tre metodi (Acute Toxic Class: Tg 420, Fixed Dose Procedure: Tg 423 and Up-and-down method: Tg 425), che riducono il nume-

ro di animali fino all'80 per cento rispetto al protocollo tradizionale (Tg 401) recentemente eliminato. Nel gennaio 2005, la Commissione Europea ha approvato e finanziato il progetto integrato A-Cute-Tox per lo sviluppo di una batteria di saggi in vitro in grado di predire la tossicità acuta per l'essere umano e utilizzabili a scopo regolatorio, per sostituire completamente l'animale. Intanto è terminato lo studio congiunto di validazione ICCVAM-ECVAM di due tests di citotossicità basale per la definizione delle dosi di partenza da utilizzare nei tests di tossicità acuta orale in vivo. Il pannello di esperti indipendenti che ha valutato i risultati del test, ha giudicato il saggio sufficientemente accurato per stabilire le dosi di partenza da utilizzare sull'animale, in modo da ridurre il numero effettivo di animali nelle prove condotte.

La quantità di sostanza assorbita a livello intestinale è uno dei principali fattori da considerare nella valutazione della tossicità acuta di una sostanza assunta per via orale. Attualmente la linea cellulare Caco-2 è largamente usata come modello in vitro di barriera intestinale, perché è l'unica in grado di differenziare spontaneamente in coltura a lungo termine e di assumere caratteristiche biochimiche e morfologiche dell'intestino tenue. Uno studio internazionale finanziato da ECVAM nel 2000 ha dimostrato che l'adozione di protocolli definiti riduce la variabilità dei risultati ottenuti con questo modello, attualmente in fase di prevalidazione per quanto riguarda la

variabilità intra/inter-laboratorio e la capacità predittiva.

E' stato inoltre finanziato uno studio di modelli in vitro per valutare l'assorbimento attraverso la barriera emato-encefalica, i cui risultati sono attesi alla fine di quest'anno.

La valutazione della potenziale carcinogenicità di un composto chimico è una delle prove in cui si utilizza un grande numero di animali. In questo settore la novità è rappresentata dal saggio di trasformazione cellulare (Cell transformation assay), in corso di prevalidazione. Il saggio utilizza due linee cellulari (Balb/c 3T3 e cellule SHE) e sembra in grado di riconoscere i cancerogeni genotossici e non genotossici. I risultati di questo studio sono attesi entro quest'anno. Nel settore della genotossicità, il saggio del micronucleo in vitro è raccomandato come uno di quelli da eseguire in batteria per identificare agenti che provocano alterazioni strutturali e numeriche dei cromosomi, in alternativa al test di aberrazioni cromosomali. Sono in corso diverse attività in questo settore: una proposta di linea guida Ocse (Tg 487) sottoposta all'approvazione degli esperti e uno studio di validazione retrospettiva tra diversi laboratori internazionali, già completato ed attualmente sottoposto alla valutazione del comitato scientifico indipendente di ECVAM (ESAC).

Per quanto riguarda gli effetti sull'ambiente, al momento i test di tossicità acuta vengono fatti su pesci, dafnie e alghe e sono riportati nell'allegato V (rispettivamente C1, C2 e C3) e nelle linee guida Ocse 201, 202 e 203. ECVAM nell'ulti-

mo comitato scientifico ha approvato una strategia a tappe che prevede di utilizzare in un primo momento dafnie e alghe e solo successivamente i pesci, consentendo una riduzione di questa ultima specie fino al 70 per cento, e chiede che questa procedura venga allegata alla linea guida 203.

La sensibilità della Commissione Europea per la politica delle 3R è dimostrata dall'impegno finanziario riversato nel VI programma quadro in progetti come A-Cute-Tox, ReProtect e Sens-it-iv, e dal partenariato siglato in occasione della conferenza "Europe goes alternative" con sei associazioni delle industrie europee farmaceutiche, chimiche, cosmetiche e biotecnologiche per la promozione di alternative ai test sugli animali. L'esecutivo dell'Unione ha, inoltre, sottolineato che la ricerca di metodi alternativi alla sperimentazione animale è un'ulteriore opportunità per la competitività delle industrie europee. L'approccio modulare proposto da ECVAM dovrebbe facilitare e accelerare la validazione di nuovi metodi, mentre ECOPA e le singole piattaforme nazionali per i metodi alternativi avranno il compito di promuovere la loro implementazione, consentendo di utilizzarli per la legislazione REACH e per quella sui cosmetici.

[1] Hartung T., Bremer S., Casati S., Coecke S., Corvi R., Fortaner S., Gribaldo L., Halder M., Hoffmann S., Janush Roi A., Prieto P., Sabbioni E., Scott L., Worth A. and Zuang V. . A modular approach to the ECVAM principles on test validity ATLA 32, pp. 467-472,2004.

Tossine algali: simposio internazionale

Trieste, 27-29 Maggio 2007

Università di Trieste - Aula Magna, Edificio H3 - Piazzale Europa

Scopo del Simposio

I problemi relativi alle tossine algali in Europa presentano un panorama mutevole e, specialmente negli ultimi anni, sono emerse particolari preoccupazioni in relazione alla comparsa di nuove alghe e nuove tossine. Questo simposio è focalizzato soprattutto sugli aspetti tossicologici che stanno alla base dei problemi regolatori, metodologici e di monitoraggio. Particolare enfasi sarà data agli aspetti sanitari ed economici relativi alla comparsa di *Ostreopsis* in Mediterraneo.

Saranno inoltre evidenziati i benefici degli sforzi scientifici internazionali e della ricerca multidisciplinare, nell'individuare i metodi più adatti a monitorare la presenza delle tossine che costituiscono un rischio per la salute umana.

Domenica, 27 maggio 2007

15.00 **Cerimonia d'apertura**

Sessione: Tossine Algali

15.30 **Tossine algali: introduzione**
T. Yasumoto (Giappone)

16.00 **Alghe tossiche marine**
A. Zingone (Italia)

16.30 *Coffee break*

17.00 **Meccanismo d'azione e tossicità di acido okadaico, dinofisistossine e yessotossine**
G. Rossini (Italia)

17.30 **Tossicità e meccanismo d'azione dell'acido domoico**
L.C. Costa (Italia)

18.00 **Meccanismo d'azione e tossicità della Saxitossina**
B. Suarez (Cile)

Lunedì 28 maggio 2007

Sessione: Tossine Algali

9.00 **Recenti acquisizioni sui materiali di riferimento certificati e di metodi analitici delle tossine marine**
M. Quillam (Canada)

9.30 **Tossine naturali come potenziali armi di guerra biologica e bioterrorismo**
M. A. Poli (USA)

Sessione: Tossine prodotte da *Ostreopsis*

10.00 **Palitossina e tossine correlate**
T. Yasumoto (Giappone)

10.30 **Distribuzione di specie di *Ostreopsis* potenzialmente tossiche nel Mar Mediterraneo tramite analisi molecolari**
A. Penna (Italia)

11.00 *Coffee break*

11.30 **Analisi LC-MS di tossine prodotte da *Ostreopsis***
E. Fattorusso (Italia)

12.00 **Metodi per rilevare la Palitossina**
G. Bignami (USA)

12.30 *Assemblea Soci SITOX*

13.30 *Pranzo*

Sessione: *Tossine prodotte da Ostreopsis*

14.30 **Meccanismo d'azione e tossicità della Palitossina**
L. Botana (Spagna)

15.00 **Azione sinergica di neuro-degenerazione indotta dalla presenza contemporanea di clupeotossine e tossine amnesiche**
A. Novelli (Spagna)

15.30 **Problemi sanitari dovuti all'esposizione via aerosol di Ostreopsis in Italia**
P. Durando (Italia)

16.00 **Determinazione della Palitossina: Mouse bioassay vs Saggio emolitico**
J. Franco (Spagna)

16.20 *Coffee Break / Sessione Poster*

Sessione: *Caratterizzazione del rischio – Corso di aggiornamento SITOX*

16.50 **Introduzione alla tossicologia alimentare**
P. Restani (Italia)

17.20 **Caratterizzazione del rischio e tossine algali**
C.L. Galli (Italia)

17.50 **La legislazione europea sulle biotossine marine e sviluppi futuri**
P. Caricato (Belgio)

18.20 *Sessione Poster*

Martedì 29 maggio 2007

9.00 *“Planning Session” su Palitossina e Ostreocine*

9.45 *Coffee break*

10.15 **TAVOLA ROTONDA: Tossine algali in prodotti ittici: Problemi correlati ai programmi di monitoraggio**

Moderatore: P. Caricato (Belgio)

Partecipanti: L. Botana (Spagna)

S. Etheridge

E. Funari (Italia)

R. Poletti (Italia)

M. Quilliam (Canada)

12.15 *Pranzo*

14.00 **Simposio Satellite: Problemi di carattere sanitario ed ambientale nel campo della pesca ed acquacoltura**



BORSE DI STUDIO PER EUROTOX 2007

La Società Italiana di Tossicologia (SITOX) bandisce n. 5 borse di studio di euro 500,00 (cinquecento/00) cadauna per giovani soci, non strutturati, under 35, per coprire le spese di partecipazione ad Eurotox 2007, che si terrà ad Amsterdam dal 7 al 10 ottobre 2007.

Le domande, corredate di dati anagrafici e fiscali (codice fiscale, data e luogo di nascita e residenza) e bancari (coordinate bancarie e numero di conto corrente), dovranno essere indirizzate alla segreteria della SITOX (e-mail: sitox@comm2000.it, fax: 02.29520179), accompagnate da:

copia dell'abstract inviato o accettazione dello stesso da parte del Comitato organizzatore del Congresso.

Le 5 borse verranno attribuite ai primi richiedenti in possesso dei requisiti richiesti.

Deadline per l'invio delle domande è il **29 giugno 2007**.

Il Presidente
Giorgio Cantelli Forti



BORSE DI STUDIO PER IUTOX 2007

La Società Italiana di Tossicologia (SITOX) bandisce n. 2 borse di studio di euro 1.000,00 (mille/00) cadauna per giovani soci, non strutturati, under 35, per coprire le spese di partecipazione al XI ICT 2007, International Congress of Toxicology (Montreal, Canada, July 15-19, 2007).

Le domande, corredate di dati anagrafici e fiscali (codice fiscale, data e luogo di nascita e residenza) e bancari (coordinate bancarie e numero di conto corrente), dovranno essere indirizzate alla segreteria della SITOX (e-mail: sitox@comm2000.it, fax: 02.29520179), accompagnate da:

copia dell'abstract inviato o accettazione dello stesso da parte del Comitato organizzatore del Congresso.

Le 2 borse verranno attribuite ai primi richiedenti in possesso dei requisiti richiesti.

Deadline per l'invio delle domande è il **30 maggio 2007**.

Il Presidente
Giorgio Cantelli Forti



BORSE DI STUDIO

Il Consiglio Direttivo della SITOX ha deliberato di istituire **due borse di studio di EURO 5.000,00 (cinquemila)** cadauna per **Soci di età inferiore ai 35 anni**, per favorire il loro soggiorno, presso strutture estere, importante ai fini dell'avanzamento dei loro programmi di ricerca. Le borse saranno finanziate da fondi di bilancio della SITOX, anche attraverso somme donate da Enti o da singoli esplicitamente a questo fine.

Il termine ultimo per l'invio delle domande alla Segreteria SITOX (e-mail: sitox@comm2000.it; fax 02-29520179) è **il 29 giugno 2007**.

Il richiedente deve dichiarare sotto la propria responsabilità se usufruisce o meno di assegni, borse o sovvenzioni a qualsiasi titolo. Il Consiglio Direttivo della SITOX si riserva di richiedere eventuale documentazione di quanto affermato dal richiedente nella domanda.

I richiedenti dovranno inviare :

una domanda nella quale devono indicare cognome, nome, luogo e data di nascita, residenza e numero di codice fiscale,

curriculum vitae ed elenco delle pubblicazioni;

programma delle ricerche (2-3 cartelle) che il candidato intende svolgere;

lettera di accettazione del direttore della struttura prescelta;

qualsiasi altro documento che ritengano utile.

A ciascun richiedente viene comunicato l'esito della domanda entro 3 mesi dalla scadenza del bando. I vincitori sono tenuti, nei termini di venti giorni dal ricevimento della comunicazione, a far pervenire al Segretario della SITOX la loro accettazione, pena la decadenza.

Il pagamento della borsa è effettuato in due rate, una prima della partenza, la seconda a metà soggiorno a ricevimento di una relazione. Alla fine del periodo di soggiorno, i vincitori sono tenuti ad inviare una relazione finale sulle ricerche svolte.

In caso di mancata utilizzazione entro i termini previsti, l'importo deve essere integralmente restituito alla SITOX.

Il Presidente
Giorgio Cantelli Forti

SITOX INFORMA

Periodico della Società Italiana di Tossicologia
Fondata nel 1967
Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.:
96330980580
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di
Milano n. 3512 pag. 606 vol. II
Dir. Resp.: Patrizia Hrelia
Anno X - N. 1
Maggio 2007

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente:
Giorgio Cantelli Forti

Presidente-eletto

Marina Marinovich

Consiglieri:

Marco Brughera

Orazio Cantoni

Enzo Chiesara

Carlo Locatelli

Annarita Meneguz

Sergio Raimondo

Segretario: *Maria Enrica Fracasso*

Direttore Responsabile: Patrizia Hrelia

Comitato Editoriale: Carlo Locatelli, Annarita Meneguz, Marina Marinovich

Segreteria editoriale: Ida Ceserani

Segreteria Organizzativa: Viale Abruzzi, 32 -

20131 Milano - Tel 02-29520311.

Fax 02-29520179 - E-mail: sitox@comm2000.it

Sito Internet: <http://www.sitox.org>

Società Italiana di Tossicologia

Viale Abruzzi 32 - 20131 Milano

SITOX informa

Registrazione del Tribunale di Milano, N. 332
del 31.05.97