

Cari soci

Il 2009 è volto al termine e, con questo, l'obbligo di fare una riflessione sull'operato della nostra Società.

Anche per l'anno passato non possiamo che ritenerci più che soddisfatti, considerando le iniziative intraprese, i tavoli che ci hanno visto partecipi, il dinamismo che ci ha contraddistinto.

Ci presentiamo con una nuova veste grafica e con l'augurio che il nuovo anno sia pieno di soddisfazioni e di una sempre più costante affermazione delle nostra SITOX.

Patrizia Hrelia

Il botulismo nell'adulto e nel bambino.

IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri Pavia, 22 maggio 2009

Davide Lonati

(IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia)

Il 22 maggio, presso l'IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia, si è svolto il seminario "Il Botulismo nell'Adulto e nel Bambino". La manifestazione scientifica è stata organizzata dalla SITOX con la collaborazione dell'Università degli Studi di Pavia, della Fondazione Salvatore Maugeri, dell'Istituto Universitario di Studi Superiori (IUSS) di Pavia e dell'Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC). Il seminario è stato accreditato presso il Ministero della Salute nell'ambito del programma di Educazione Continua in Medicina ECM.

Il seminario ha permesso il confronto scientifico e l'aggiornamento per i medici operanti nel settore dell'emergenza-urgenza su una patologia rara, ma di estremo interesse ed attualità.

Hanno partecipato all'evento anche gli specialisti delle scuole di Tossicologia Medica, Anestesia e Rianimazione, Pediatria, Medicina Interna, Farmacologia e Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Pavia.

Il Prof. Luigi Manzo (Direttore della Scuola di Spe-

cializzazione in Tossicologia Medica dell'Università di Pavia) ha introdotto l'evento, evidenziando le problematiche emergenti correlate al Botulismo.

La Dott.ssa Ornella Rossetto, ricercatrice dell'Istituto di Neuroscienze e del Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali (Università degli Studi di Padova), ha analizzato le caratteristiche ed il meccanismo d'azione della tossina botulinica. Il Dott. Fabrizio Anniballi ha illustrato l'attività del Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo dell'Istituto Superiore di Sanità (Roma), descrivendo le possibili fonti di esposizione, i comportamenti a rischio e le metodiche per la diagnostica di laboratorio.

La Dott.ssa Ilaria Merlo ed il Dott. Enrico Alfonsi (IRCCS Fondazione Casimiro Mondino, Pavia) hanno affrontato i difficili percorsi diagnostici, evidenziando gli aspetti peculiari per la diagnosi differenziale e per la diagnostica strumentale mediante tecniche neurofisiologiche. Largo spazio è stato dedicato al sempre più crescente utilizzo della tossina botulinica a scopo terapeutico e non, analizzandone, in particolare, i rari ma possibili effetti collaterali.

Il seminario è stato concluso dagli interventi del Dott. Davide Lonati e del Dott. Carlo Locatelli (IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia) riguardanti la diagnosi clinica e la gestione del paziente intossicato.

Indice:

Cari soci - *P. Hrelia* pag. 1

Il Botulismo nell'adulto e nel bambino - *D. Lonati* pag. 1

Rischi tossicologici della medicina non tradizionale - *S. Vecchio, A. Giampreti* pag. 2

Sostanze d'abuso e luoghi di lavoro - *C. Locatelli* pag. 3

Il Citocromo P450: aspetti farmacologici, tossicologici e ambientali pag. 5

F. Girolami pag. 5

S. Vichi pag. 5

C. Inglese pag. 6

E. Puccinelli pag. 7

Impurezze genotossiche e profilo di sicurezza del farmaco - *C. Landolfi* pag. 7

Convegno:
Impurezze genotossiche e profilo di sicurezza del farmaco pag. 10

Convegno:
Antidotes in Depth 2010
Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies pag. 11

Questionario per valutare la soddisfazione dei lettori pag. 12

Rischi tossicologici nella medicina non convenzionale

IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri
Pavia, 6 giugno 2009

Sarah Vecchio e Andrea Giampreti
(IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia)

Si è svolto a Pavia il 6 giugno 2009 il seminario "Rischi tossicologici nella medicina non convenzionale", secondo di 3 seminari organizzati dalla SITOX con la collaborazione dell'Università degli Studi di Pavia, della Fondazione Salvatore Maugeri, dell'Istituto Universitario di Studi Superiori (IUSS) di Pavia e dell'Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC). L'evento scientifico, accreditato presso il Ministero della Salute nell'ambito del programma di Educazione Continua in Medicina ECM, ha visto la partecipazione di più di 100 medici, biologi e farmacisti.

Il seminario è stato aperto dall'Avvocato Sonia Selletti che ha delineato il quadro delle norme di settore, vigenti nell'ordinamento italiano, in merito all'immissione in commercio e all'impiego di prodotti che possono essere utilizzati come complementi per favorire il benessere ed il mantenimento in buona salute. Sono state affrontate le principali e più rilevanti regole per ciascuna categoria di prodotti in modo da consentire ai presenti di acquisire o consolidare la conoscenza di elementi che, seppure a matrice giuridica, accompagnano inevitabilmente l'operato del professionista sanitario. L'intervento del Dr. Evasio Pasini ha sottolineato come, per poter erogare servizi sanitari per conto del Sistema Sanitario Nazionale, sia necessario rispettare alcuni criteri di accreditamento che prevedono uno stretto rispetto di requisiti ben definiti. Mentre l'approccio tradizionale alla qualità delle cure prevede che vengano riconosciute solo quelle procedure mediche diagnostiche/terapeutiche che hanno consolidato un riscontro oggettivo, supportato da risultati scientifici pubblicati nelle più importanti riviste mediche internazionali e superato un processo di revisione da parte di esperti, tale supporto scientifico non è al momento disponibile per molte terapie complementari. Questo fa sì che tali terapie non siano inserite in percorsi medici implementati in base ai criteri di qualità identificati dalle Istituzioni, anche se tale esclusione non significa che alcune cure complementari siano del tutto inefficaci o pericolose, ma che, al contrario,

devono fornire dati basati su metodo scientifico che evidenzino risultati oggettivi.

Il Dr. Giampreti ha quindi posto l'attenzione sulla problematica inerente la presenza di contaminanti e residui di natura sia chimica (metalli, pesticidi, solventi) che biologica (batteri, funghi, parassiti) nei medicinali alternativi, rappresentati prevalentemente da preparati a base di erbe officinali, utilizzati ad esempio nella medicina Cinese, Ayurvedica/Indiana, Africana. L'assunzione di rimedi alternativi rappresenta attualmente un rischio concreto di tossicità soprattutto da metalli pesanti e in particolar modo da piombo; tale rischio risulta ulteriormente aggravato da problematiche inerenti un commercio poco controllabile e sottoponibile a criteri di qualità dei prodotti, quale quello via Internet, e da una scarsa informazione dei pazienti e dei medici in merito alle indicazioni d'uso ed ai rischi tossicologici potenzialmente associati all'assunzione di questi medicinali alternativi. La diagnosi di queste intossicazioni, quando presente, risulta spesso tardiva o casuale. Il Dr. Giampreti ha concluso indicando come il background etnico del paziente, l'anamnesi positiva per l'attuale, recente o pregressa (anche settimane/mesi) assunzione di medicine alternative, insieme alla presenza di particolari segni e sintomi, rappresentino i criteri anamnestici e clinici fondamentali per un corretto e precoce inquadramento diagnostico. Sempre in merito alle intossicazioni da metalli conseguenti a terapie complementari, il Dr. Claudio Minoia nell'intervento successivo ha discusso il ruolo del laboratorio chimico che deve fare ricorso a una tecnica multielementare come ICP-OES o DRC-ICP-MS. Inoltre, la ricerca dell'analita di interesse è contemporanea all'analisi dei prodotti utilizzati dal paziente spesso assunti sotto forma di polveri, liquidi o compresse. Tra gli esempi presentati, particolarmente suggestivo è apparso il caso di un'intossicazione acuta da piombo a seguito dell'assunzione di diversi preparati ayurvedici, assunti in epoche diverse e non tutti contenenti Pb. La possibilità di analizzare tutti i prodotti utilizzati dal paziente ha permesso di identificare la sorgente principale del metallo (corrispondente a una dose giornaliera particolarmente elevata), ma anche di stimare ulteriori contributi derivanti da prodotti con tenore di piombo sensibilmente più contenuto. Il rischio connesso all'utilizzo ed all'abuso di sostanze anoressizzanti è stato l'argomento dell'intervento successivo, discusso dalla Dr.ssa Sarah Vecchio. Negli ultimi decenni è aumentato il ricor-

Nota 1:

La medicina non convenzionale si propone l'impiego di prodotti che possono essere utilizzati come complementi per favorire il benessere ed il mantenimento dello stato di salute. La pratica non è però priva di rischi, in quanto manca, a tuttora, il supporto scientifico di dati oggettivi di efficacia e di sicurezza d'uso.

so all'utilizzo, e spesso all'abuso, di sostanze anoressizzanti, sia perché l'obesità costituisce ormai un rilevante problema di salute pubblica in tutti i paesi industrializzati (è fattore di rischio per patologie come diabete mellito, ipertensione e malattie cardiovascolari), sia perché la magrezza viene oggi vissuta come status-symbol, soprattutto dalle generazioni più giovani. Oltre ai farmaci anoressizzanti come serotoninergici e simpaticomimetici, sostanze utilizzate a scopo dimagrante sono gli estratti vegetali, dotati di differenti meccanismi d'azione, sia a livello centrale che periferico, ma che tendono ad essere considerati poco pericolosi perché "di origine naturale". Oltre ad essere commercializzati come singoli principi attivi, le sostanze ad effetto anoressizzante o dimagrante possono essere vendute come associazione nelle preparazioni galeniche: non esiste tuttavia evidenza scientifica di efficacia e sicurezza delle associazioni oggi immesse sul mercato. Queste preparazioni, inoltre, non sono accompagnate da "foglietti illustrativi" che informino il paziente almeno sulle controindicazioni sui possibili effetti avversi. L'intervento ha anche posto l'attenzione sugli effetti avversi correlati all'assunzione di sostanze anoressizzanti e sulle problematiche relative alle preparazioni galeniche nelle quali tali sostanze vengono associate, sottolineando la facilità nel reperire tali sostanze, anche quando soggette a limiti di prescrivibilità o vietate al commercio, grazie alla vendita in rete. Il seminario ha quindi rappresentato l'occasione per discutere un tema di grande attualità quale quello delle problematiche legislative e di salute pubblica correlate al ricorso a terapie complementari e alternative.

Sostanze d'abuso e luoghi di lavoro

Fondazione Salvatore Maugeri
Pavia, 13 giugno 2009

Carlo Locatelli

(IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia)

Il 13 giugno 2009 si è svolto a Pavia il seminario "SOSTANZE D'ABUSO E LUOGHI DI LAVORO": alla realizzazione scientifica della SITOX hanno collaborato l'Università degli Studi di Pavia, la Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia, l'Istituto Universitario di Studi Superiori (IUSS) di Pavia e l'Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC).

All'evento scientifico, accreditato presso il Ministero della Salute nell'ambito del programma di Educazione Continua in Medicina ECM, hanno partecipato più di 100 medici, biologi e farmacisti. Il Prof. Luigi Manzo (Direttore della Scuola di Specializzazione in Tossicologia Medica dell'Università di Pavia) ha introdotto gli aspetti deontologici, organizzativi e professionali che sottendono l'applicazione della recente normativa nazionale e regionale.

Il Dr. Alessandro Agazzi (medico del lavoro, in collaborazione con il Prof. Stefano Candura, Direttore della scuola di specializzazione in medicina del lavoro di Pavia) ha indicato con grande accuratezza gli aspetti applicativi e le ricadute pratiche della nuova normativa nell'ambito della medicina del lavoro. Il Dr. Agazzi ha chiaramente esplicitato tutti i fondamenti normativi su cui poggia l'impianto del "Provvedimento 30 ottobre 2007" relativo alla determinazione di sostanze d'abuso in lavoratori che svolgono mansioni a rischio. L'overview sulle procedure da mettere in atto nella pratica ha analizzato il ruolo specifico e le competenze del medico del lavoro, del laboratorio, del tossicologo clinico e dei SerT. La presentazione di casi esemplificativi presi dalla realtà quotidiana ha consentito ai partecipanti di valutare numerose problematiche operative.

Il Dr. Marco Dagnino (medico del lavoro e tossicologo, Ospedale San Paolo di Savona) ha brillantemente illustrato come nell'attività di medicina del lavoro in campo marittimo venga sostanzialmente già realizzato, e da molto tempo, quanto oggi previsto in altri ambiti dal "Provvedimento 30 ottobre 2007". Di fatto, se pure sulla base di normative e regolamenti diversi, da più di 10 anni la "gente di mare" viene sottoposta ad accertamenti sanitari e test atti a verificare che le malattie eventualmente riscontrate (comprendenti intossicazioni esogene da alcoolismo cronico o da sostanze stupefacenti) non costituiscano pericolo per la salute di altro personale di bordo. In sostanza la sicurezza della nave e dei colleghi del marittimo sono aspetti inequivocabili, le cui disposizioni legislative si inseriscono nel contesto normativo specifico della sicurezza della navigazione già ampiamente regolamentato a livello internazionale dal 1998 (International Safety Management, Safety of Life at Sea, ecc).

Gli interventi delle Dr.sse Teresa Coccini (Servizio di Tossicologia, IRCCS Fondazione Maugeri, Pavia), Antonella Valli (IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia) e Claudia Vignali (Università degli

Nota II:

L'uso di sostanze d'abuso nei luoghi di lavoro identifica realtà molto complesse, che pongono interrogativi deontologici e richiedono specifici interventi di tipo organizzativo e professionale.

Studi di Pavia) hanno invece fatto il punto sull'analisi di screening e di conferma delle sostanze d'abuso e sulla determinazione dell'etanolo in relazione a quanto stabilito dalla normativa nazionale e regionale. Sono state dettagliatamente trattate le tecniche utilizzate/utilizzabili, le caratteristiche e le problematiche tecniche, gli eventuali limiti dei metodi impiegati (es. limiti di quantificazione, influenza di fattori farmacocinetici, interferenti, polimorfismi e iterazioni), le modalità e le procedure di prelievo e analisi (istruzioni operative secondo norme UNI EN ISO 9001), la catena di custodia, l'organizzazione del lavoro presso i laboratori autorizzati all'indagine con valenza medico-legale, i controlli di qualità, nonché le problematiche relative alla responsabilità del laboratorio e all'interpretazione dei risultati analitici. Dettagli tecnici sono stati forniti per tutte le molecole, matrici e metodi utilizzabili per le analisi.

L'intervento del Dr. Carlo Locatelli (Centro Antiveleeni, IRCCS Fondazione Maugeri, Pavia) è stato focalizzato sull'uso di sostanze d'abuso non incluse nel "Provvedimento 30 ottobre 2007", ma che, per contro, risultano utilizzate con elevata frequenza sulla base di evidenze derivanti dagli accessi al sistema delle urgenze-emergenze sanitarie e dai dati dei centri antiveleeni. L'intossicazione acuta da droghe eccitanti e allucinogene, smart-drugs comprese, è infatti una realtà sempre più complessa per la grande varietà di sostanze utilizzate e per l'impatto rilevante sulla salute di adolescenti e giovani adulti. I dati di incidenza di questa patologia sul sistema dell'urgenza sono ancora poco conosciuti. Insieme e accanto alle ben note eroina, cocaina, ecstasy, LSD e marijuana, però, vengono oggi utilizzate diverse altre sostanze naturali o di sintesi (es. ketamina, GHB, stramoni, dimetiltripramine, benzilpiperazine) i cui effetti sulla salute sono meno conosciuti sia dai medici che operano nei servizi d'urgenza che nell'ambito della medicina del lavoro. Attraverso gli smart-shops queste sostanze vengono proposte ai consumatori come prodotti naturali, pseudo-erboristici (es. *Salvia divinorum*, funghi allucinogeni, *Ephedra sinica*, *Ayahuasca*, *Pausinystalia yohimbe*, miscele varie) e, come tali, mistificate per non dannose. A ciò si aggiunge l'ulteriore complessità diagnostica correlata al frequente fenomeno della poli-assunzione (comprendente anche alcool etilico e farmaci) e alla tossicità di sostanze da taglio (es. atropina, scopolamina). Le sostanze d'abuso oggetto dell'intervento di Locatelli non sono incluse nella lista di minima ripor-

tata dal "Provvedimento 30 ottobre 2007" e dalla relativa normativa regionale. La stessa normativa, tuttavia, prevede che il medico del lavoro possa richiederne l'identificazione, e questa è oggi possibile in laboratori tossicologici specialistici come quelli di Pavia. Appare anche evidente come la ricerca di sostanze d'abuso particolari e meno conosciute, oggetto oggi di nuove tipologie di consumo, dipenda da una migliore conoscenza del fenomeno nel settore della medicina del lavoro e dal contributo specialistico del centro antiveleeni. I centri antiveleeni, infatti, sono osservatori clinici privilegiati delle problematiche tossicologiche emergenti (anche nel campo delle sostanze d'abuso) che, grazie all'operatività in un network italiano ed internazionale, vengono immediatamente a conoscenza (attività di allerta e sorveglianza) delle tendenze dell'abuso, dei quadri di intossicazione da nuove sostanze immesse nel mercato, nonché delle problematiche da contaminanti.

Il Dr. Edoardo Cozzolino (Sert, ASL Milano) è intervenuto sul "ruolo del Sert" in relazione al "Provvedimento 30 ottobre 2007". Sono state evidenziate alcune criticità, quali (i) la difficoltà di interagire con i propri pazienti per un'azione sanitaria di controllo, (ii) le ambiguità sull'effettivo oggetto dell'accertamento (uso, abuso, oppure tossicodipendenza?), (iii) la difficoltà analitica nell'accertamento su pazienti che assumono sostanze non comprese nella lista di minima riportata dal "Provvedimento 30 ottobre 2007", quali, ad esempio, LSD e altri allucinogeni, (iv) il significato di "remissione completa" dopo accertamento di tossicodipendenza (o di uso, oppure di abuso?) in relazione ad esempio ad allucinogeni e sostanze per le quali non esiste un criterio per definire la remissione completa. È stato poi ampiamente analizzato il problema della difficoltà nello stabilire una corretta relazione fra (a) sostanze utilizzate (problemi di determinazione di 1° e 2° livello), (b) uso, abuso, tossicodipendenza, (c) gravità clinica, (d) provvedimenti di cura e di riabilitazione, (e) contemporanea posizione in ambito lavorativo e relativa mansione, (f) costi per le aziende.

Tutti gli interventi hanno incluso l'analisi di casi esemplificativi e hanno proposto simulazioni di casi e di situazioni.

Il Prof. Marcello Imbriani (Direttore Scientifico IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri) ha chiuso i lavori sottolineando le evidenze emerse nel corso della giornata, commentando le problematiche insite nell'applicazione operativa del "Provvedimento

30 ottobre 2007” nella realtà della medicina del lavoro, e sottolineando da ultimo le attività di eccellenza sviluppate in ambito tossicologico presso l’Ente Fondazione Salvatore Maugeri, Ente che è Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico del sistema sanitario nazionale proprio per le attività di Medicina del Lavoro.

Citocromo P450: aspetti farmacologici, tossicologici e ambientali

Siena, 21-22 settembre 2009

Riportiamo i resoconti e le impressioni dei giovani ricercatori che hanno potuto partecipare al convegno grazie al supporto della SITOX.

Flavia Girolami

(Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Dipartimento di Patologia Animale, Università di Torino)

Il congresso dedicato al Citocromo P450 svoltosi a Siena il 21 e il 22 Settembre nella suggestiva cornice della Certosa di Pontignano è stato il primo congresso sponsorizzato dalla Società Italiana di Tossicologia al quale ho partecipato, grazie ad un contributo per il rimborso spese messo a disposizione di quattro giovani ricercatori non strutturati. Mi sono accostata al mondo della tossicologia, e in particolare al tema del metabolismo biotrasformativo, da poco più di un anno, dopo un dottorato in biologia molecolare nell’ambito della ricerca oncologica; pertanto questa è stata personalmente un’ottima occasione per approfondire l’argomento e conoscere i diversi aspetti e ambiti applicativi della ricerca. Va dato, infatti, merito al comitato scientifico organizzatore per la varietà delle tematiche affrontate, suddivise in sessioni ben strutturate e di alto livello. In particolare, il primo giorno ha visto protagonista lo sviluppo di nuovi sistemi, in silico e in vitro, per lo studio delle interazioni tra farmaci, e della stabilità metabolica e tossicità delle sostanze terapeutiche. I lavori sono continuati nella giornata di martedì con la presentazione di progetti di ricerca inerenti sia lo studio dell’espressione dei citocromi in diverse specie animali quale indicatore di esposizione ad alcune sostanze contaminanti, sia la caratterizzazione degli enzimi metabolizzanti e dei trasportatori di membrana nel

sistema nervoso centrale di suino e ratto. Infine, il convegno si è concluso con una sessione dedicata agli aspetti puramente tossicologici del metabolismo biotrasformativo.

Tra i momenti di maggiore interesse vorrei citare le letture magistrali dei Professori Sgaragli e Gervasi, che, presentando il lavoro di una vita con l’entusiasmo e la passione spesso caratteristici dei più giovani, hanno offerto, non soltanto una lezione di elevato contenuto scientifico, ma un esempio di come l’amore per la ricerca vada coltivato quotidianamente con studio e dedizione. Ho apprezzato molto anche la sessione dedicata ai poster, che, a differenza di altri congressi, è stata valorizzata da una breve presentazione dei risultati di ogni progetto a tutti i partecipanti. Complessivamente, gli aspetti che mi hanno colpito maggiormente e favorevolmente sono stati la presenza di molti giovani e il clima familiare e amichevole che ha favorito, a mio giudizio, una discussione vivace e costruttiva, con numerosi interventi da parte dell’uditorio al termine di ogni comunicazione. Personalmente, avendo avuto la possibilità di esporre il mio lavoro in una delle sessioni, sono stata molto soddisfatta per le osservazioni e le critiche ricevute, da cui ho

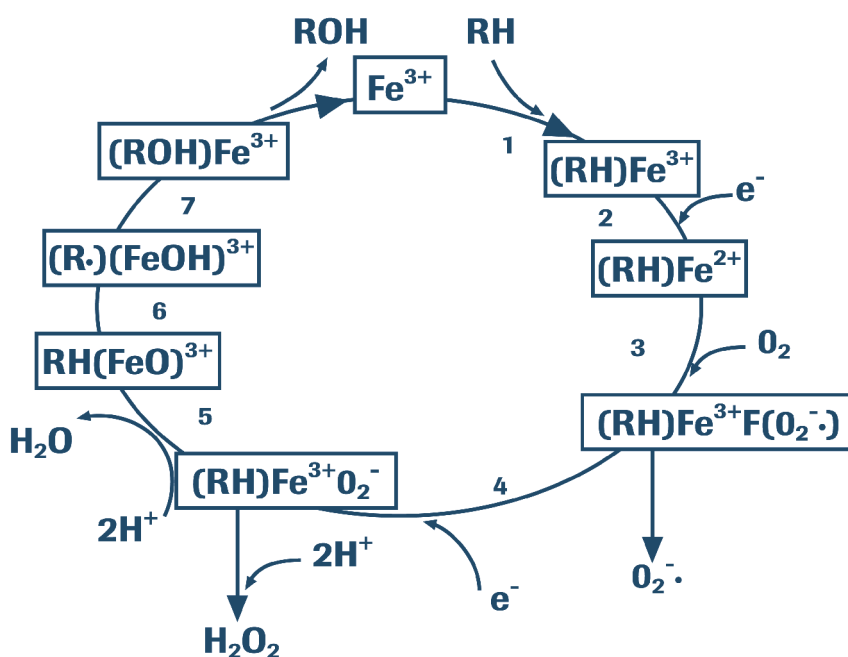


Figura 1:

Ciclo catalitico del Citocromo P450

trovato lo spunto per nuove indagini. Infine, non posso concludere questo mio breve commento senza citare le meravigliose colline senesi che hanno fatto da sfondo all'evento: l'arrivo in auto alla Certosa è stato talmente bello da togliere il fiato ed ha costituito sicuramente un valore aggiunto.

Susanna Vichi

(Environment and Primary Prevention Dept., Mechanisms of Toxicity Unit, Istituto Superiore di Sanità, Roma)

Il 21 e 22 settembre 2009 si è svolto a Siena il Convegno "Citocromo P450: Aspetti Farmacologici, Tossicologici ed Ambientali", organizzato dall'Università degli Studi di Siena e sponsorizzato dalla Società Italiana di Tossicologia. I lavori si sono svolti nella splendida cornice della Certosa di Pontignano, immersa tra gli uliveti e i vigneti della campagna del Chianti.

Le due giornate, pregne di spunti estremamente interessanti nel campo del Citocromo P450, si sono articolate attraverso il susseguirsi di letture magistrali di respiro nazionale e internazionale, comunicazioni orali di alto livello e discussioni vivaci e stimolanti. Uno dei momenti di maggior rilievo del Convegno è stato la Lettura Magistrale del Prof. J. Brian Houston sul ruolo del P450 e delle proteine di trasporto nel meccanismo della clearance epatica dei farmaci. La lecture ha evidenziato la natura multifattoriale della clearance epatica, che comprende, oltre all'azione di consolidate vie metaboliche (come quella del CYP450 e della UGT), anche il contributo della diversa permeabilità e dei trasportatori proteici. Un altro momento di grande interesse è stato la lettura magistrale del Prof. Pier Giovanni Gervasi, uno degli scienziati più apprezzati, a livello internazionale, nello studio del Citocromo P450, oltre che una persona estremamente alla mano e spiritosa, qualità umane che lo hanno reso negli anni stimato e amato dai suoi studenti. Personalmente ho avuto inoltre la possibilità di conoscere e confrontarmi con molti altri giovani ricercatori coinvolti come me nello studio degli enzimi del metabolismo epatico, attraverso un costruttivo scambio di informazioni, consigli e suggerimenti. Inoltre ho avuto l'opportunità di presentare, attraverso una breve comunicazione orale, nell'ambito della sessione riservata ai poster, i risultati preliminari di un lavoro, in cui sono attivamente coinvolta, sullo studio della variazione

dei livelli di espressione nel fegato e nel cervello dell'mRNA del CYP2E1 in topi esposti in utero a etanolo e vino rosso. Desidero perciò ringraziare la SITOX, che attraverso l'attribuzione di una borsa di studio, mi ha dato la possibilità di partecipare ad un convegno che è stato molto importante per la mia formazione scientifica.

Carmela Inglese

(Dipartimento Farmaco-Chimico, Università di Bari)

Si è svolto a Siena, presso la Certosa di Pontignano, nelle giornate del 21 e 22 settembre 2009, il congresso "Citocromo P450: Aspetti Farmacologici, Tossicologici ed Ambientali".

Con il mio gruppo di ricerca, che si occupa della sintesi e valutazione biologica di ligandi quali modulatori della glicoproteina-P, siamo giunti alla necessità di studiare tali composti anche da un punto di vista farmacocinetico ed in particolare valutare la loro interazione con il Citocromo P450. La maggior parte degli studi metabolici riportati in letteratura prevedono l'uso di microsomi epatici od intestinali che forniscono risultati piuttosto predittivi. Tuttavia, per i nostri scopi, abbiamo scelto come modello di studio l'everted gut sac (metodo dell'intestino rovesciato), per avere contemporaneamente sia informazioni riguardanti l'assorbimento intestinale del composto, mediato dalla glicoproteina-P, che l'interazione con i sistemi enzimatici. Abbiamo voluto presentare i dati preliminari in questo congresso per valutare se i risultati ed il metodo di studio scelto suscitavano interesse, nonché prendere spunto e suggerimenti da esperti nel settore. Essendo la mia prima esperienza in un congresso di tossicologia, all'inizio ero un po' spaventata, ma devo dire con grande piacere che tutte le mie incertezze iniziali si sono dissolte, quando, dopo la presentazione del mio poster, il Prof. Massimo Valoti mi ha invitata ad una piacevole chiacchierata che si è rivelata non solo proficua da un punto di vista scientifico, ma soprattutto incoraggiante poiché ho ricevuto pareri positivi. Il congresso è stato molto interessante e le due giornate sono passate velocemente tra interventi di rappresentanti dell'industria, contributi di scienziati italiani ed internazionali e di giovani ricercatori che come me hanno presentato il proprio lavoro. Molto interessanti sono state le letture magistrali dei Prof. Gianpietro Sgaragli e Pier Giovanni Gervasi, che hanno esposto non solo i risultati raggiunti nello studio

sui citocromi, ma anche i sentimenti che, in tanti anni di duro lavoro e dedizione, hanno condiviso con i propri collaboratori. Molto emozionanti, d'altro canto, i ringraziamenti degli stessi collaboratori ai propri mentori verso i quali hanno espresso la propria ammirazione e gratitudine. L'organizzazione ed il comitato scientifico sono stati impeccabili e, nonostante fossi a loro "sconosciuta", mi sono sentita da subito a mio agio. Durante i coffee breaks e nei momenti di socializzazione, l'atmosfera era sì di grande livello scientifico, ma anche molto familiare e non sono mancati momenti di piacevole conversazione. Sicuramente per me è stata un'esperienza molto utile, sia scientificamente che umanamente. Mi ha dato modo di confrontarmi con giovani ricercatori e con i maggiori tossicologi italiani incoraggiandomi a continuare lo studio sui citocromi ed approfondire i loro meccanismi. Anche la location del congresso, la Certosa di Pontignano, è stata una scelta appropriata, molto suggestiva soprattutto con le luci notturne. Tuttavia è piuttosto isolata, per cui penso sia stata ideale per questo convegno di breve durata, ma non credo lo sia per congressi più lunghi. Ringrazio il comitato scientifico per l'accoglienza mostratami e per l'opportunità di presentare i risultati preliminari del mio lavoro. Ringrazio la segreteria SITOX per aver premiato il mio lavoro ed avermi dato questa finestra di visibilità per me tanto importante. Ringrazio il Prof. Nicola Antonio Colabufo e la Dott.ssa Maria Grazia Perrone che collabora con me in questo progetto.

Emanuela Puccinelli

(Dipartimento di Fisiologia Clinica del CNR, Pisa)

Per una persona che lavora con il citocromo P450 partecipare ad un convegno dedicato all'argomento è un'occasione imperdibile. Il congresso, che si è svolto peraltro nelle sale della bellissima Certosa di Pontignano, è stato formativo, interessante ma anche divertente, grazie alla semplicità e alla disponibilità degli organizzatori e dei partecipanti. Inoltre, questo meeting mi ha offerto la preziosa occasione di conoscere ricercatori che lavorano nell'ambito delle università, ma anche in aziende private o pubbliche, permettendomi di conoscere realtà e sbocchi professionali molto diversi fra loro. È interessante confrontare i differenti approcci della pura ricerca di base, alla scoperta dei meccanismi che regolano il vastissimo mondo del drug metabolism; dall'altra parte il mondo dell'industria,

che, da un lato, si scontra col bisogno pressante di produrre continuamente profitti, nuovi farmaci, nuove applicazioni, e dall'altro riconosce l'importanza di continuare a investigare i meccanismi di base. L'ampliamento delle conoscenze sulla tossicità, sulle interazioni tra farmaci, e l'avvento di farmacogenetica e farmacogenomica hanno determinato una presa di coscienza da parte delle aziende, che oggi sono sempre più interessate al tema del drug metabolism e alle problematiche ad esso correlate. Particolarmente interessante, dal mio punto di vista, è stato il fatto che emerge sempre di più l'importanza dei trasportatori - la cosiddetta "fase 3" del metabolismo - coinvolti, fra l'altro, in fenomeni di resistenza ai farmaci. A tal proposito, è stata molto interessante la lettura magistrale di Giampietro Sgaragli, che, insieme a Pier Giovanni Gervasi (mio mentore e fonte inesauribile di idee) sono stati festeggiati in occasione dei loro pensionamenti. Non sono peraltro mancati spunti innovativi sulla correlazione tra alcuni tipi di inquinamento ambientale e l'espressione dei CYP. Infine ho apprezzato la presenza di molti giovani ricercatori provenienti da tutta Italia e non solo, che è rassicurante e fa ben sperare per il futuro della ricerca. È stata veramente una bella esperienza da tutti i punti di vista.

Impurezze genotossiche e profilo di sicurezza del farmaco

**Angelini, Santa Palomba Research Center
6 novembre 2009**

Carla Landolfi

(Angelini, Pomezia)

Il 6 novembre 2009 si è tenuta presso l'Istituto di Ricerca Francesco Angelini, a Santa Palomba, nei pressi di Roma, una giornata di lavoro avente come argomento l'impatto che ha avuto sull'industria l'entrata in vigore della linea guida Emea CHMP - GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES, sulle impurezze potenzialmente genotossiche nei farmaci.

La tematica era stata suggerita dalla Prof.ssa Marinovich raccogliendo la difficoltà riscontrata da molti nell'interpretazione della linea guida che affrontava un argomento nuovo e sicuramente complesso. E così l'evento è stato promosso dalla SITOX con il fondamentale contributo scientifico

dell'attuale Presidente, Marina Marinovich. Angelini ha messo a disposizione l'Auditorium della sede di S. Palomba, organizzando il meeting con il coinvolgimento di RTC.

L'evento ha richiamato da tutta Italia esponenti del settore universitario, regolatorio, ma soprattutto industriale, portando alla fine un discreto numero di iscritti, circa 100, e durante le pause caffè e pranzo i partecipanti hanno avuto la possibilità di incontrarsi in maniera informale, scambiando opinioni e perplessità su un argomento così spigoloso. Sebbene il convegno avesse un'impronta spiccatamente tossicologica, l'argomento ha suscitato l'interesse anche di esponenti del mondo chimico e analitico. Questo ha fatto sì che la discussione finale si arricchisse di un punto di vista originale rispetto all'impianto strettamente tossicologico/regolatorio della giornata.

Prima di entrare nel dettaglio degli argomenti trattati, un breve accenno alla disavventura che ha coinvolto il Prof. Galli, la Prof.ssa Marinovich e la Dott.ssa Boriani, i quali hanno avuto il sequestro temporaneo dei loro computer (e delle preziose presentazioni) nel portabagagli della Mercedes che li aveva accompagnati. Nonostante la ritrosia dell'autista ad utilizzare sistemi drastici per risolvere il problema (era stato suggerito l'impiego di un "piede di porco"), la traversia si è comunque conclusa nel migliore dei modi e, con una piccola variazione al programma, si è potuti restare nei tempi previsti.

Le tematiche che sono state trattate nel corso della giornata hanno avuto un'elevata rilevanza scientifica, ma hanno soprattutto contribuito a chiarire alcuni punti oscuri che industrie e CRO incontrano nella corretta applicazione della linea guida in discussione. Le presentazioni, molto interessanti e condotte in sequenza ben strutturata, hanno generato un dibattito finale che è stato senza ombra di dubbio stimolante e proattivo. Se si può fare un appunto alla giornata, i tempi ristretti e la conseguente breve durata della discussione hanno forse penalizzato la possibilità di soddisfare le numerose domande e chiarire le perplessità di tutti.

Entrando nel dettaglio delle presentazioni, dopo la colazione ed il saluto ai partecipanti, effettuato dal responsabile dello Sviluppo Preclinico in Angelini, il Dottor Giovanni Battista Ciottoli, si è dato avvio ai lavori. Le presentazioni erano state virtualmente suddivise in una prima parte più teorica a cui poi seguivano presentazioni che prendevano in considerazione aspetti più tecnici/applicativi.

Nota III:

Le impurezze genotossiche concorrono alla definizione del profilo di sicurezza di un farmaco. L'argomento, nuovo e complesso, richiede un'attenta e a volte non facile interpretazione delle normative e delle linee guida vigenti.

Il primo relatore, il Dottor Crebelli (Roma), nella sua presentazione dal titolo "I test di genotossicità e la loro rilevanza nella valutazione tossicologica", ha effettuato un'esauriente panoramica sui test di genotossicità e sulla loro consistenza, indicando come elemento importante la complementarità dei vari saggi per la caratterizzazione del potenziale genotossico di una sostanza e analizzando i vantaggi e gli svantaggi di ciascun test.

Dopo aver recuperato il suo lavoro, il Professor Corrado Galli (Milano), con la consueta completezza e chiarezza, ha descritto, nella sua presentazione "Definizione della sicurezza nella valutazione del rischio", i processi di caratterizzazione e valutazione del rischio per le sostanze cancerogene con azione diretta sul DNA e per quelle che invece presentano un'azione indiretta non genotossica. Il Prof. Galli ha illustrato il concetto di TTC (Threshold of Toxicological Concern) e la sua applicabilità alle sostanze chimiche e nel particolare alle possibili impurezze genotossiche presenti nei farmaci. Ha inoltre descritto come si è arrivati ad ottenere un ben definito valore soglia, mediante analisi retrospettiva di dati sperimentali nell'animale. Tale valore, ottenuto mediante estrapolazione non lineare, indica la soglia al di sotto della quale si ha una trascurabile probabilità che un composto chimico possa indurre la formazione di tumori nell'uomo in seguito a esposizione orale.

Il concetto di TTC è stato poi ampiamente ripreso dalla Professoressa Marina Marinovich (Milano) che ha parlato del "Significato e applicazione del TTC nella valutazione delle impurezze nelle formulazioni farmaceutiche", entrando nel merito dell'applicabilità del valore soglia del TTC alle impurezze potenzialmente genotossiche in un farmaco. L'uso del TTC fino all'entrata in vigore della linea guida era limitato agli inquinanti chimici; la possibilità del suo impiego anche nel settore farmaceutico per le impurezze potenzialmente genotossiche offre, come indubbi vantaggi, il poter accelerare la valutazione del rischio per l'esposizione a bassi livelli di dosi, l'uso limitato di animali da esperimento, e una valutazione preliminare del rischio che può essere basata su dati chimici e sull'uso di analogie strutturali.

Facendo un excursus sulle normative che regolamentano il controllo delle impurezze nei farmaci, la Prof.ssa Marinovich ha fornito una chiara panoramica su come procedere nel complesso processo di qualifica di tutte le impurezze, comprese le genotossiche, nei prodotti farmaceutici.

La sessione pomeridiana è iniziata con la Dottoressa Elena Boriani (Milano) che ci ha presentato i "Modelli in silico per genotossicità: l'approccio di CAESAR e altre iniziative". In particolare CAESAR è un progetto dedicato allo sviluppo di modelli QSAR nato specificatamente per il REACH, ma che trova ampia applicabilità alla predizione di genotossicità delle potenziali impurezze nei farmaci. Il software che è disponibile in rete (<http://www.caesar-project.eu>) è di facile ed intuitivo utilizzo ed ha seguito una fase di validazione molto accurata seguendo i principi dell'OECD utilizzati per le validazioni QSAR. La Dott.ssa Boriani ha dimostrato come, mediante modelli statistici integrati, è possibile ottenere predizioni con elevate accuratezza, sensibilità e specificità, fattori rilevanti per ottenere risultati attendibili. Alla luce dei dati conseguiti ne ha suggerito inoltre il potenziale impiego come alternativa al DEREK o al MCASE, i modelli di predizione attualmente indicati sulla linea guida.

La Dottoressa Annarita Meneguz (Roma), affrontando il problema da un punto di vista regolatorio nella sua presentazione "Approccio dell'EMEA per la valutazione non clinica delle impurezze genotossiche in sostanze farmaceutiche", ha analizzato la linea guida EMEA introducendo anche il concetto dello staged TTC proposto su alcuni papers e confermato nel documento EMEA Question&Answer del 2008, raccomandandosi di leggere quest'ultimo sempre congiuntamente alla linea guida oggi in discussione. La Dott.ssa Meneguz ha inoltre sottolineato che un approccio globale, mediante l'emissione di una linea guida ICH, sarebbe utile non solo ad avere uniformità di richieste e protocolli, ma soprattutto per garantire che i soggetti coinvolti nelle sperimentazioni ed i pazienti che useranno il farmaco dopo la sua registrazione abbiano un'uguaglianza di trattamento. Infine ha indicato come una maggiore interazione tra assessor chimici e non clinici, congiuntamente ad una maggiore armonizzazione negli stati membri, sono le basi per dare origine a reali assessment integrati dei limiti delle impurezze genotossiche.

A chiusura della giornata le Dottoresse Carla Landolfi (Roma) e Serena Cinelli (Roma) hanno messo sul tavolo della discussione "Il punto di vista dell'industria: perplessità, difficoltà e proposte". In particolare la Dott.ssa Landolfi ha mostrato come un'industria farmaceutica delle dimensioni di Angelini affronti la linea guida EMEA e che impatto questa abbia in termini di costi e tempi. Ha poi mostrato in linea generale il processo a step che

viene seguito in Angelini per la qualifica delle impurezze potenzialmente genotossiche, che va dall'individuazione delle potenziali impurezze presenti in un processo di sintesi, all'identificazione dei limiti nel prodotto finito. Limiti ai quali le impurezze devono essere controllate. Sicuramente quello indicato è un processo generico in quanto è importante sottolineare che tutto il processo di qualifica deve essere affrontato in funzione delle caratteristiche peculiari di ciascun prodotto. La Dott.ssa Cinelli ha poi esposto le perplessità più frequenti che affliggono le industrie. Tra le numerose domande: sono i numerosi software predittivi tutti parimenti utilizzabili? Un'impurezza con lo stesso alert strutturale dell'API si può considerare qualificata? Se l'impurezza è particolarmente reattiva o instabile o è a monte del processo di sintesi, un robusto rationale chimico sul suo "destino" può essere accettato per non procedere con le successive fasi? E rispetto ai topici e/o oftalmici come ci si deve comportare?

Da queste e da altre domande sopraggiunte dalla platea ne è scaturito un dibattito al quale ognuno ha contribuito nel chiarire i punti più critici e nebulosi. È sicuramente difficile ora riassumere correttamente quanto è emerso, le risposte sono state molto articolate e non si può prescindere da una valutazione caso per caso. È utile comunque fare un accenno ad alcuni elementi basilari, ma non banali, che sono emersi in modo inequivocabile, e cioè che al momento DEREK è il software di elezione e accettato sicuramente da EMEA, che i topici devono essere trattati alla stessa stregua dei sistemici, e che l'uso di altri test in vitro come alternativa all'AMES per lo screening iniziale può essere accettato se debitamente giustificato.

Fondamentalmente la giornata è stata lunga e impegnativa, ma sicuramente fruttuosa. I partecipanti si sono salutati augurandosi che momenti di confronto diretto tra realtà diverse, come quello del 6 novembre, siano sempre più frequenti. Angelini, come detto anche in chiusura dei lavori, rinnova alla SITOX l'invito per la realizzazione di altri eventi di comune interesse.

IMPUREZZE GENOTOSSICHE E PROFILO DI SICUREZZA DEL FARMACO

Auditorium GlaxoSmithKline Verona, 26 febbraio 2010

Moderatori: S. Raimondo - A. Meneguz

- 10.30** Saluti ai partecipanti
- 11.00** *Definizione della sicurezza nella valutazione del rischio*
C. L. Galli
- 11.45** *I tests di genotossicità e loro rilevanza nella valutazione tossicologica*
R. Crebelli
- 12.30** *Significato e applicazione del TTC (Threshold of Toxicological Concern) nella valutazione delle impurezze nelle formulazioni farmaceutiche*
M. Marinovich
- 13.00** Colazione di lavoro
- 14.00** *Modelli in silico per genotossicità: l'approccio di CAESAR e altre iniziative*
E. Benfenati
- 14.30** *La posizione dell'EMA nella valutazione non clinica delle impurezze genotossiche in preparazioni farmaceutiche*
A. Meneguz
- 15.00** Discussione
Il punto di vista dell'industria: perplessità, difficoltà e proposte
S. Cinelli
C. Landolfi
S. Raimondo
- 15.30** Discussione generale

Informazioni per i partecipanti:

La quota di iscrizione è di 100,00 € per partecipante.

Le spese di viaggio e di soggiorno sono a carico del partecipante.

Si prega di confermare la partecipazione inviando i propri dati personali - via e-mail o fax - alla Segreteria Organizzativa SITOX.

Al termine del Convegno verrà rilasciato un attestato di partecipazione a chi ne farà richiesta.

È stata inoltrata la domanda di accreditamento presso la Commissione Nazionale per la Formazione Continua in Medicina (ECM), per le figure di Medico Chirurgo, Biologo e Farmacista che hanno ottenuto n. 4 crediti.

Le domande di iscrizione devono pervenire alla segreteria SITOX entro il 19/02/2010.

Da restituire a: 02-29520179 o sitox@segr.it

ANTIDOTES IN DEPTH 2010 CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES Centro Congressi, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri Pavia, 7 – 9 maggio 2010

Richiesto accreditamento ECM al Ministero della Salute - Primo annuncio

Main topics:

- Antidoti
- Sostanze d'abuso
- Fumi di incendio e cianuri
- Monossido di carbonio
- Emergenze chimiche industriali
- Scorta Nazionale Antidoti ed Emergenze non convenzionali
- Avvelenamenti da vegetali
- Effetti tossici delle medicine complementari
- Problematiche tossicologiche emergenti
- Centri antiveleni
- Gestione del paziente intossicato nel sistema dell'urgenza e nei servizi specialistici

Call for abstract: deadline 3 maggio 2010

Programma preliminare: www.sitox.org e www.cavpavia.it (a partire dal mese di febbraio 2010)

SEGRETERIA SCIENTIFICA	SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
SERVIZIO DI TOSSICOLOGIA: CENTRO ANTIVELENI DI PAVIA Centro nazionale di informazione tossicologica IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri Via Salvatore Maugeri, 10 - 27100 Pavia Tel. 0382 26261 - Fax 0382 24605 e-mail: cnit@fsm.it	SOCIETÀ ITALIANA DI TOSSICOLOGIA Viale Abruzzi 32, 20131 Milano Tel +39 02 29520311 – fax +39 02 29520179 e-mail sitox@segr.it
Segreteria organizzativa locale: Marinella Zanuti	

La prenotazione alberghiera è a cura degli interessati. Si elencano di seguito alcuni Hotel di Pavia e dintorni presso i quali si consiglia di effettuare tempestiva prenotazione per la contemporaneità di altri eventi.

PAVIA	via	tel.
Ariston****	via Scopoli 10	0382 34334
Excelsior***	p.le Stazione 25	0382 28596
Rosengarten***	via Lombroso 23	0382 526312
Aurora**	v.le V. Emanuele 25	0382 23664
DINTORNI	località	tel.
De La Ville***	Bereguardo	0382-928100
Italia***	Certosa	0382-925656
Plaza****	S. Martino Siccomario	0382 556085
Le Gronde****	Cava Manara	0382 553942
Monumento****	Certosa	0382 933533
Certosa***	Certosa	0382 934945
Ritz***	San Genesisio ed Uniti	0382 580280

SITOX Informa

Questionario per valutare la soddisfazione dei lettori

Gentile lettore/lettrice,

il comitato di redazione intende svolgere un'indagine per conoscere la soddisfazione dei propri lettori riguardo "SITOX Informa".
Le chiediamo, quindi, di rispondere al seguente questionario, inviandolo alla Segreteria SITOX (per posta: Viale Abruzzi 32, 20131
Milano; via fax: 02 29520179/02 700590939). Il questionario è disponibile anche sul sito della SITOX: www.sitox.org

La ringraziamo per la collaborazione.

1. Qual è la Sua professione? _____
2. Ha ricevuto tutti i numeri dell'ultimo anno (2)? Sì No
3. In media quanti numeri legge? Tutti Uno Nessuno
4. Sotto che forma legge SITOX Informa? Cartacea Web
5. Le piace la grafica di SITOX Informa? Sì No
Se no, per quale motivo _____
6. Ha visitato il sito web della SITOX? Sì No
7. Suggerimenti per migliorare il sito web _____

8. In generale, qual è il Suo gradimento del bollettino? Alto Medio Basso
9. Suggerimenti per migliorare i contenuti _____

10. Proposte di argomenti da trattare su SITOX Informa _____

11. Lo trova utile per la Sua professione? _____
12. Suggerimenti e critiche _____

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

Anno XIII n. 1 - Febbraio 2010

Direttore Responsabile Patrizia Hrelia

Comitato Editoriale: Gioacchino Calapai, Maura Lodovici, Emanuela Testai, Aurelia Tubaro

Segreteria Editoriale: Ida Ceserani

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Marina Marinovich

Presidente eletto: Carlo Locatelli

Consiglieri: Gioacchino Calapai, Corrado Galli, Patrizia Hrelia, Maura Lodovici, Emanuela Testai, Aurelia Tubaro

Segretario: Giuseppe Malinverno

Segreteria Organizzativa: Viale Abruzzi, 32- 20131 Milano - Tel 02-29520311- Fax 02-29520179 - E-mail: sitox@comm2000.it - Sito Internet: <http://www.sitox.org>

Impaginazione e stampa: RB stampa e grafica - Torino

SITOX Informa - Registrazione del Tribunale di Milano, N. 332 del 31.05.97

Tariffa Associazioni senza Fini di Lucro: "Poste italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento Postale D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n 46) Art. 1, comma 2 e 3
CB-NO/TORINO - ANNO 2010 N 1

Abilitazione n CB-NO02 15/2010 del 02/02/2010