

Editoriale

Carissimi Soci, abbiamo il piacere di presentarvi il primo numero di "SITOX Informa" a cura del nuovo comitato editoriale, che sarà disponibile online sul sito della società (www.sitox.org). Con l'obiettivo di utilizzare forme più dirette di comunicazione e, volendo raggiungere fasce più ampie di utenti, quali figure professionali con interesse in campo tossicologico, ma anche i cittadini, che dai professionisti di SITOX possono ottenere informazioni di qualità, utili per orientarsi nel vasto e ormai "selvaggio" mondo della comunicazione scientifica online, da quest'anno SITOX è anche presente su Facebook con la pagina "Società Italiana di Tossicologia - SITOX" e su Twitter (@sitoxita). Sfrutteremo quindi due canali di comunicazione: la rivista "SITOX Informa", che si conferma come strumento di divulgazione scientifica tra professionisti del settore, ed i social come strumento per informare sulle attività e gli eventi organizzati da SITOX, per pubblicare in

tempo reale la posizione della Società in merito a tematiche tossicologiche di attualità e per divulgare materiale informativo al cittadino a fini di prevenzione. Uno dei nostri obiettivi è infatti quello di accostare sempre più al termine "Tossicologia" il concetto di "Sicurezza", e non solo quello di "Rischio".

Vi invitiamo pertanto non solo a seguirci sui diversi mezzi di comunicazione, ma anche a contribuire attivamente, proponendo contributi per la pubblicazione su "SITOX Informa", argomenti da affrontare sui social e a segnalare eventi e notizie che potrebbero essere di interesse per i Soci.

Inoltre all'interno di SITOX sono stati istituiti gruppi di lavoro multidisciplinari su differenti tematiche (ad oggi sulla biotrasformazione degli xenobiotici, tossicologia clinica e analitica, tossine naturali), con l'obiettivo di creare network di esperti, approfondire la ricerca scientifica, pubblicare *position paper* e svolgere attività di prevenzione nei settori pertinenti. Notizie relative allo stato di avanzamento dei lavori dei diversi gruppi saranno costantemente aggiornate e rese disponibili sul sito e sugli altri strumenti di comunicazione della Società. Chiunque fosse interessato ad aderire ad uno dei gruppi, proporre una nuova tematica di studio o anche avere ulteriori informazioni, può rivolgersi direttamente alla segreteria della SITOX. Il nostro obiettivo è quello di rendere sempre di più SITOX una società trasversale, dinamica e propositiva che, a partire dall'elevato livello di competenze dei suoi professionisti, possa rispondere in modo pronto e competente alle necessità e alle richieste del mondo scientifico e dell'industria, oltre a svolgere attività a tutela della salute pubblica e di contrasto alla disinformazione su tematiche tossicologiche. Per fare questo, per sviluppare l'attività societaria e rendere SITOX il riferimento per i settori di competenza, riteniamo che sia fondamentale il sostegno di tutti i Soci.

Con l'augurio di una buona lettura, vi salutiamo cordialmente

Il Comitato Editoriale

Indice:

Editoriale - Comitato Editoriale	pag. 1
La Buona Pratica di Laboratorio in Italia <i>Laura Turco, Emanuela Testai</i>	pag. 2
Dolore cronico e legge 38: a che punto è l'Italia? Un'altra volta l'ideologia si sostituisce alla scienza <i>Marco Pivato</i>	pag. 5
Abstract Simposi, Congresso Nazionale SITOX – 17-20 marzo 2015, Milano <i>Autori Vari</i>	pag. 7
Il Gruppo di lavoro "Biotrasformazione degli xenobiotici 2.0" <i>Maura Lodovici</i>	pag. 9
Comunicato Stampa <i>Emanuela Corsini</i>	pag. 10
RENTIC. Registro Nazionale dei Tossicologi Italiani Certificati.....	pag. 10

La Buona Pratica di Laboratorio in Italia

Laura Turco, Emanuela Testai

Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento Ambiente e Prevenzione Primaria - Reparto Meccanismi di Tossicità - Roma

L'immissione sul mercato e l'utilizzo di varie categorie di sostanze chimiche, differenti sia per la destinazione d'uso e i relativi scenari di esposizione che per le caratteristiche tossicologiche e di efficacia (quali farmaci, additivi alimentari, pesticidi, biocidi, cosmetici), sottostanno a specifiche legislazioni a livello europeo e nazionale in merito di valutazione del rischio per la salute umana. Altre sostanze chimiche, preesistenti o di nuova sintesi e che non appartengono alle categorie sopra citate, sono invece valutate seguendo il regolamento REACH (*Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*). In ogni caso la commercializzazione deve essere preceduta da un processo di classificazione ed etichettatura e verifica della sicurezza da parte dell'autorità competente, a seguito della presentazione di un dossier, la cui entità varia in relazione alla specificità del prodotto (pesticida, farmaco, aromatizzante) e del suo tonnellaggio (come previsto dal REACH).

Indipendentemente dalla natura del composto chimico, ciò che accomuna tutta la legislazione in merito di valutazione del rischio si fonda su due elementi imprescindibili: la qualità dei dati da esaminare ed il loro conseguente Mutuo Riconoscimento tra i diversi Stati Membri della Comunità Europea e più in generale della Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE). La qualità e l'armonizzazione dei protocolli relativi ai dati sperimentali consentono infatti la mutua accettazione e condivisione degli stessi a livello internazionale e conseguentemente facilitano gli scambi commerciali; al contempo essi promuovono un più razionale impiego delle sperimentazioni tossicologiche, evitandone inutili ripetizioni, con forte diminuzione sia dell'impiego di animali ad uso sperimentale che delle risorse economiche.

Questi scopi sono essenzialmente raggiunti attraverso l'applicazione delle Linee Guida dell'OCSE per i test preclinici e dei principi

di Buona Pratica di Laboratorio (BPL), che vengono specificamente richiesti in alcuni ambiti regolatori.

L'OCSE è una organizzazione intergovernativa che riunisce i rappresentanti di 34 Paesi di Nord e Sud America, Europa e area del Pacifico. Uno degli obiettivi di questa organizzazione è trovare risposte a problematiche di mutuo interesse quanto più possibile coordinate e armonizzate, in modo da favorire gli scambi commerciali. Per questo motivo ha sviluppato il Programma per la Salute e la Sicurezza Ambientale (*Environmental Health and Safety Programme*), nell'ambito del quale si svolge un considerevole lavoro correlato alla "sicurezza chimica". In questo ambito, l'OCSE pubblica una serie di documenti tra cui le *Test Guideline* o Linee Guida, in cui vengono descritti metodi utilizzati per l'identificazione di *hazard* associato all'esposizione a sostanze chimiche e i *Guidance Document*, in cui vengono raccolti una serie di dettagli tecnico-scientifici utili per la conduzione dei singoli test. Questi metodi sono considerati uno standard di riferimento nell'ambito del *chemical testing* e, spaziando dalle proprietà chimico-fisiche agli effetti sulla salute umana e ambientale, coprono l'intero spettro dei test richiesti dalle Autorità regolatorie nei dossier tossicologici ed ecotossicologici per la commercializzazione dei prodotti chimici.

La buona pratica di laboratorio è stata introdotta negli Stati Uniti dalla US FDA nel 1976, proprio per assicurare un adeguato controllo sulla qualità degli studi non clinici di laboratorio comprovanti la non pericolosità dei prodotti sottoposti a regime autorizzativo, a seguito della scoperta che molti degli studi allora disponibili erano stati condotti in condizioni tali da non poter assicurare la loro qualità e affidabilità o peggio ancora erano stati prodotti "ad arte". La regolamentazione per la BPL emanata dalla FDA è stata utilizzata come base per lo sviluppo dei principi di Buona Pratica di Laboratorio da parte dell'OCSE nel 1981 che, successivamente revisionati nel 1997, costituiscono oggi un insieme di regole internazionalmente riconosciuto, in grado di assicurare la qualità, la tracciabilità e la riservatezza dei dati sperimentali prodotti dai Centri di Saggio (CdS) vale a dire laboratori certificati dalle Autorità Competenti allo svolgimento di test in conformità alla BPL.

La BPL costituisce infatti un sistema di regole che assicura la qualità delle procedure e delle condizioni in cui sono programmati, svolti, registrati, comunicati e conservati gli studi condotti per le prove non cliniche effettuate ai fini previsti dalle regolamentazioni vigenti, volte a valutare gli effetti sulla salute dell'uomo e dell'ambiente. L'insieme delle regole di questo sistema stabilisce quindi come condurre uno studio, partendo dalla sua pianificazione fino alla comunicazione dei risultati (*reporting*) e alla loro conservazione in archivi controllati. Ciò che contraddistingue questo specifico sistema di qualità è *in primis* la definizione specifica del campo di applicazione ("prove non cliniche effettuate ai fini previsti dalle regolamentazioni vigenti"), il fatto che lo Studio è il fulcro attorno al quale ruotano i principi BPL (con corrispondenza biunivoca tra programma di studio e relazione finale) e l'attribuzione di specifiche responsabilità alle varie figure previste, per le quali non possono verificarsi sovrapposizioni: Direttore del CdS, Direttore dello Studio, Archivistica e Assicuratore di Qualità. Un altro aspetto rilevante è legato al fatto che la BPL non entra nel merito della scientificità dei dati ottenuti attraverso la realizzazione dello studio, che potrebbe infatti non essere rilevante da un punto di vista scientifico per la valutazione della sicurezza di una sostanza chimica (per esempio per la scarsa rilevanza della via di somministrazione utilizzata in un test di tossicità rispetto agli scenari di esposizione attesi), pur essendo stato svolto nella piena conformità dei principi della BPL.

Il CdS deve essere adeguato, in termini di dimensioni, struttura degli edifici e ubicazione, alle caratteristiche dello studio e tale da ridurre al minimo le possibili interferenze con la corretta esecuzione dello studio, consentendone un'adeguata separazione rispetto alle diverse attività svolte. Ogni attività all'interno del CdS, dalla pianificazione dello studio all'esecuzione vera e propria, segue una precisa sequenza di azioni descritte nelle Procedure Operative Standard (POS), che non lascia spazio ad iniziative personali e, qualora dovesse insorgere un imprevisto che ne comporti una deviazione, questa deve essere rigorosamente registrata e firmata dal responsabile. Uno degli elementi fondamentali dei principi BPL è infatti la registrazione di ogni fase dello studio e della

normale gestione del CdS, ivi compresa la manutenzione delle attrezzature utilizzate, con produzione di documenti da archiviare secondo procedure e in locali idonei alla loro conservazione per tempi lunghi. La registrazione/archiviazione della documentazione rende possibile trasparenza e tracciabilità dei dati e di ogni eventuale modificazione (motivata) o deviazione rispetto alle procedure previste. In questo contesto risulta importante sottolineare la valenza basilare dei dati grezzi, anch'essi rigorosamente registrati e archiviati, in quanto prima fonte di informazione, libera da ogni forma di analisi interpretativa da parte dell'operatore. Attraverso il principio della tracciabilità e la conservazione dei dati grezzi (vale a dire tutti i dati e i documenti originali del CdS che siano il risultato di osservazioni originali e di attività realizzate nell'ambito di uno studio) è infatti possibile in ogni momento da parte di persona non coinvolta nello studio (es: l'assicuratore di qualità o il valutatore del dossier) di verificare la correttezza delle successive elaborazioni effettuate o, qualora sia necessario, fare un'analisi diversa dei dati registrati *ab origine*. Allo stesso tempo una corretta registrazione del dato grezzo dovrebbe permettere di conoscere chi ha condotto un'operazione, quando e come è stata condotta, e, nel caso sia stata modificata, la ragione della modifica e chi ne è l'autore, a supporto di tutte le affermazioni presenti nella relazione finale.

L'attività del CdS è regolata da un Programma di Qualità gestito da un Assicuratore di Qualità interno il quale sottopone ad ispezioni interne e ad audit le varie attività svolte, comunicando alla direzione del CdS e al direttore di studio (nel caso di ispezioni studio-specifiche) le eventuali deviazioni che possono o meno inficiare la conformità ai principi di BPL, in modo che i responsabili mettano in atto azioni volte a risolvere il problema evidenziato.

Lavorare in BPL comporta quindi un carico di lavoro aggiuntivo e pur risultando un risparmio economico in un bilancio globale a livello nazionale ed internazionale, per il CdS comporta impiego maggiore di risorse economiche e di personale se valutato per singolo test: tuttavia è necessario per poter rispondere alle richieste regolatorie ed assicurare dati di qualità. È comunque possibile che nell'ambito della stessa struttura possano essere svolte attività in BPL e

non, purché non ci sia commistione tra le due. In questi casi è di fondamentale importanza la separazione temporale e/o spaziale delle diverse attività e delle strumentazioni impiegate.

In Italia è il Decreto Legislativo n. 50 del 2 marzo 2007 che legifera in materia di BPL; nei suoi due allegati si trovano nel dettaglio tutte le caratteristiche che rendono idonei gli studi e i CdS in cui questi sono svolti e sono inoltre stabilite le procedure delle ispezioni che periodicamente sono previste al fine di verificare la reale conformità (o il mantenimento della stessa) ai principi del sistema BPL. La gestione del sistema BPL è materia di competenza del Ministero della Salute Dipartimento della Prevenzione presso cui è stata istituita una Unità di Monitoraggio (UM) della Buona Pratica di Laboratorio; tra le funzioni di questa Unità rientrano la raccolta di tutta la documentazione relativa alle attività BPL, la gestione delle varie istruttorie, la predisposizione per l'esame del gruppo Tecnico e l'emissione delle certificazioni, agendo quale punto di contatto con i CdS, con le autorità dell'Unione Europea, con le altre UM nazionali e con l'OCSE, attraverso un rappresentante nazionale; il gruppo tecnico dell'UM, formato da personale della UM, del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità, cura l'elaborazione e l'attuazione del programma nazionale di conformità alla BPL, tiene aggiornato l'elenco dei CdS, la lista nazionale degli ispettori e i documenti tecnici che descrivono le

per la Commissione Europea, programma le ispezioni, identificando i gruppi ispettivi più idonei a seconda delle caratteristiche del CdS. Le ispezioni per l'attivazione di un CdS e/o per il rinnovo dalla certificazione vengono condotte ogni due anni ad opera di personale qualificato incluso in un Decreto Ministeriale recante una lista di Ispettori individuato tra personale nei ruoli del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità. Le procedure mediante cui si svolgono tali ispezioni seguono un ben preciso protocollo; alla fine dell'ispezione viene redatta una relazione relativa alle osservazioni fatte per evidenziare eventuali deviazioni che viene presentata e rilasciata ai rappresentanti del CdS, i quali possono impegnarsi (o meno) al superamento delle eventuali criticità riscontrate, al fine di ottenere il rilascio e/o il rinnovo della certificazione. Successivamente viene prodotto un verbale dettagliato che documenta l'esito dell'ispezione, utile ai membri dell'Unità di Monitoraggio per poter addivenire alla decisione finale in merito al rilascio della certificazione. La richiesta di certificazione avviene su base volontaria da parte di ciascun CdS.

La documentazione relativa alla conoscenza di questo tema, nonché le procedure necessarie e la modulistica per le certificazioni, sono reperibili sul sito del Ministero (<http://www.salute.gov.it/buonaPraticaLaboratorio/ricerca.jsp>) (Fig.1). Dal sito è possibile anche ricercare i vari centri di Saggio certificati in Italia sia per

Fig.1:
Struttura della tematica
"Buona Pratica di Laboratorio"
all'interno del sito ufficiale del
Ministero della Salute.



procedure secondo cui si svolgono tutte le attività del personale coinvolto in attività BPL, coordina il collegamento con altre Amministrazioni responsabili dell'applicazione della BPL nei settori affini, predisporre la relazione annuale

tipologia di test, che per regione.

L'UM Italiana al momento ha certificato 76 centri di Saggio, distribuiti su tutto il territorio nazionale, sebbene non uniformemente, come risulta dalla figura 2, con i dati gentilmente forniti dal Dr.

Francesco Bonetto, membro della UM.

Accanto alle ispezioni programmate con cadenza biennale, sono sempre possibili, da parte ministeriale, ispezioni non pianificate dettate da particolari richieste (es. mirate ad uno studio oggetto di pratica registrativa, anche in un Paese estero) o esigenze (es. in seguito ad una richiesta da parte di un CdS di estensione dei test certificati). Gli accordi bilaterali/internazionali stipulati dall'Italia permettono che uno Stato estero "deleghi" al Ministero della Salute italiano la conduzione di un'ispezione per suo conto e che un CdS possa essere ispezionato anche da funzionari di Enti Regolatori esteri. In tal caso il CdS dovrà tempestivamente comunicare l'imminente visita al Ministero della Salute che provvederà ad inviare propri rappresentanti che parteciperanno all'ispezione come "osservatori". La conduzione delle verifiche ispettive viene tenuta nel modo più uniforme possibile, attraverso le Linee guida per ispettori per la conduzione di una verifica ispettiva, i documenti tecnici e la disponibilità di una schema unico per la redazione dei

verbali relativi alle ispezioni, attraverso scambi di informazioni e esercizi teorico pratici durante il Corso annuale per Ispettori BPL, che viene organizzato dall'ISS e al quale possono partecipare anche rappresentanti dei CdS. Esistono anche operazioni di armonizzazione curate dall'OCSE, che periodicamente tiene corsi di aggiornamento (generalmente ogni due anni) per ispettori e che negli anni ha sviluppato un sistema di visite "ispettive" per valutare l'aderenza delle varie UM ai principi BPL sanciti dall'OCSE nella serie di Documenti relativi alla applicazione della BPL.

A marzo 2012, l'UM italiana è stata oggetto della visita dell'OCSE: la squadra ispettiva tutta al femminile era composta dalla rappresentante dell'EPA americana e dal membro OCSE per le BPL portoghese, accompagnate dal membro greco in qualità di osservatore. Per una settimana gli ispettori OCSE hanno avuto modo di verificare tutto il sistema documentale e il funzionamento della UM e del gruppo tecnico presso il Ministero della Salute, per poi accompagnare un gruppo ispettivo

I CdS certificati BPL in Italia



	n. CdS	
Nord	54	(71%)
Centro	16	(21%)
Sud	6	(8%)

Aggiornato a Marzo 2012.
Dati gentilmente forniti dalla UM Italiana.

italiano in una visita di sorveglianza ad un CdS, per verificarne le modalità di conduzione e di rendicontazione nel verbale. È stato con particolare soddisfazione che l'UM ha accolto i complimenti da parte degli Ispettori OCSE per come il sistema BPL lavori in Italia, per il grado di conformità raggiunto e per la rigosità con cui le ispezioni vengono condotte. Nella riunione annuale dell'OCSE svoltasi a Parigi alla fine di maggio del 2012, sono stati discussi gli esiti dell'ispezione e il rappresentante Italiano per la BPL, Dr.ssa Annarita Meneguz, ha potuto constatare che il verbale non conteneva deviazioni né osservazioni a carico dell'UM Italiana. Questo è non solo un riconoscimento per l'UM, ma anche una garanzia per qualsiasi azienda nazionale e internazionale che gli studi condotti nei CdS Italiani sono affidabili e controllati da un sistema che è stato dichiarato del tutto conforme e portato ad esempio in sede internazionale. Un motivo per essere orgogliosi e dare un valore aggiunto a quanto di buono viene fatto nel nostro Paese.

Dolore cronico e legge 38: a che punto è l'Italia? Un'altra volta l'ideologia si sostituisce alla scienza

Marco Pivato

Giornalista scientifico

NOTE

¹ Fonte: Fondazione ISAL Onlus, 2015. La Fondazione ISAL (www.fondazioneisal.it) è un'organizzazione non lucrativa di utilità sociale ramificata in tutta Italia, oltre che all'estero, secondo una rete di sedi, a loro volta collaboranti con associazioni di pazienti, attiva nella ricerca sul dolore cronico, nella formazione di medici e nel monitoraggio dei dati relativi all'epidemiologia del dolore cronico. A livello europeo la ricerca e la gestione delle problematiche relative al dolore cronico sono coordinate invece da Pain Alliance Europe (www.pae-eu.eu), unità coordinativa che raggruppa circa trenta associazioni da sedici Paesi dell'area Ue.

² Fonte: Presidente Commissione nazionale sulle cure palliative e terapie del dolore (istituita il 13 maggio 2010 presso il Ministero della Salute), Dott. Guido Fanelli.

³ Fonte: Fondazione ISAL Onlus, cit.

Sono più di dodici milioni, solo in Italia, le persone che soffrono di dolore cronico e che non ricevono trattamenti adeguati, secondo le principali associazioni di pazienti e Fondazioni di professionisti attive sulla problematica¹. Le terapie a base di cannabinoidi e oppiacei, pur approvate da tempo con una legge dello Stato (38/2010), non convincono ancora pienamente i Consigli regionali cui spetterebbe l'onere di dare corso localmente alla normativa centrale, approvata ormai da cinque anni. L'indirizzo che prevale, nel trattamento del dolore cronico, è allora ancora quello del ricorso ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (Fans), con tutti i rischi legati alla peculiare tossicologia a lungo termine di questa categoria farmaceutica.

A certificarlo è l'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed), secondo cui l'Italia è tra gli ultimi Paesi in Europa nel

consumo pro-capite di farmaci oppiacei e cannabinoidi. Siamo, invece, al primo posto nel consumo pro-capite di Fans, anch'essi analgesici ma il cui uso, oltre a essere meno efficace, se prolungato nel tempo può essere tossico a livello dell'apparato digerente, del fegato, oltre ad aumentare il rischio di insufficienza renale e di complicazioni cardiovascolari. In Italia, nel 2013, la spesa per gli oppiacei è stata inferiore di quattro volte rispetto ai Fans. Non solo: il consumo pro-capite di oppiacei, nel nostro Paese, è pari a 1,6 euro, in Europa quasi 5 euro e in Germania circa 9,68 euro².

La fascia di popolazione italiana più colpita da dolore cronico è quella degli over 65, con una presenza più rilevante tra le donne. Sempre in Italia, il 62% di questa categoria di pazienti non è a conoscenza dell'esistenza di strutture specializzate nel trattamento di questa condizione, e prima di approdarvi il tempo medio è tra i tre e i quattro anni: durante questo 'pellegrinaggio' i pazienti si affidano a medici o altre figure professionali che, a loro volta, non sanno indirizzare, oppure seguono consigli familiari, amicali e anche pubblicitari. I dati epidemiologici sono simili se si guarda l'area Ue in generale, dove il dolore cronico colpisce un cittadino su cinque, ma dove vanno fatti alcuni distinguo a seconda del Paese. Di fatto, l'emergenza costa ai sistemi sanitari del Continente circa 300 miliardi di euro l'anno³.

In parte, le cause di tutto quanto sopra sono da ascrivere a una carenza informativa (verso la cittadinanza) e formativa (verso gli operatori sanitari) sul concetto stesso di dolore. Per «dolore cronico» non si intende, infatti, l'effetto secondario a uno stato patologico in atto, ma una persistente sofferenza che continua anche dopo la malattia e dovuta a uno squilibrio a livello del sistema nocicettivo. Parliamo quindi di un danno residuale, come potrebbe esserlo, per esempio, una paresi a seguito di un ictus.

Il dolore cronico non è dunque un sintomo ma una vera e propria malattia, ed è una condizione che si instaura specialmente in pazienti oncologici, pazienti che hanno nel loro quadro clinico trascorsi, per esempio, di emicrania, endometriosi, herpes zoster o esiti di interventi chirurgici.

D'altra parte le cause di questa emergenza sono anche extra-scientifiche. Per quanto riguarda i cannabinoidi, già un decreto del 2007⁴, a firma dell'ex ministro della Salute Livia Turco, ha riconosciuto l'efficacia terapeutica del Thc, principale principio attivo della cannabis, rendendo possibile, in Italia, prescrivere cannabinoidi anche da parte del medico di base. Inoltre il nostro Parlamento, come già accennato sopra, ha approvato, all'unanimità, la legge 38/2010, volta a garantire l'accesso alle terapie per il dolore cronico, che prevede l'utilizzo di farmaci cannabinoidi e oppiacei. L'attuazione di queste direttive è però da completare secondo l'avvio di un iter legislativo autonomo che lo Stato demanda alle singole Regioni. Di fatto, ad oggi, soltanto la Toscana è passata dalla teoria alla pratica, e dopo avere annunciato a gennaio l'avvio della prima serra pilota di cannabis, presso lo Stabilimento Chimico-Farmaceutico Militare di Firenze, a giugno ha mietuto il primo "raccolto di Stato". La traduzione della normativa parlamentare procede invece a rilento altrove, dove l'iter, sebbene avviato, è a vario livello incagliato lungo le tappe.

L'ultimo Rapporto annuale ministeriale sullo stato di applicazione della Legge 38 parla infatti di disuguaglianze fra le Regioni e auspica l'emanazione di linee guida comuni oltre a richiami che superino i pregiudizi relativi all'uso di cannabinoidi e oppiacei⁵.

I Consigli regionali dunque tentennano sul metodo per normare il trattamento del dolore, tema culturalmente difficile e che ispira diffidenza se si chiamano in causa proprio cannabinoidi e oppiacei. È evidente che quando si parla di questi farmaci si parla del ricorso a principi attivi e protocolli che nulla hanno a che fare con l'aspetto ludico-ricreativo dell'uso della Cannabis e dei derivati della morfina. Tuttavia la semantica inganna i decisori politici a digiuno di una specifica alfabetizzazione medico-scientifica. Negli stessi prevale invece la prudenza a non esporsi eccessivamente su ordini del giorno che evocano il sospetto di una «liberalizzazione» di sostanze stupefacenti.

Va detto, d'altro canto, che chi attualmente esce dalle Scuole di Medicina non ha sufficiente conoscenza del trattamento del dolore cronico perché la materia è stata

finora prevalentemente appannaggio di anestesisti e, parzialmente, neurologi, e non esiste una specializzazione ad hoc.

D'altra parte il dolore non può essere oggettivamente misurato: non esiste l'equivalente di un termometro che misura la febbre, e ciascuno ne è diversamente suscettibile, per motivi di genere e storia individuale. La scommessa è allora pretendere che le Regioni si adeguino alla Legge 38 per dare la stessa risposta di fronte a una sofferenza che è uguale per tutti e adeguarsi agli standard dei Paesi europei dove non si soffre meno ma si soffre "meglio".

Abstract Simposi, Congresso Nazionale SITOX 17-20 marzo 2015, Milano

Nuovi approcci per la valutazione del rischio: dall'applicazione dei metodi *in silico* all'analisi del *Mode of Action (MoA)* e del *Weight of Evidence (WoE)*

Orazio Cantoni, Corrado Lodovico Galli

Università degli Studi di Urbino, Università degli Studi di Milano

Anche se l'obiettivo primario della valutazione del rischio è quello di identificare e mitigare i pericoli, i molteplici aspetti del processo sono spesso sconosciuti. L'analisi del rischio comporta non solo identificare i pericoli, ma la loro valutazione in termini di probabilità di accadimento e determinarne l'impatto. L'applicazione dei nuovi Regolamenti Europei su Pesticidi, Cosmetici e REACH ha spinto le scienze tossicologiche a sviluppare nuovi saggi *in silico*, *in vitro* ed *in vivo* allo scopo di fornire le informazioni tossicologiche, relative al modo di azione dei tossici, necessarie per una migliore valutazione del rischio. Tali risultati devono poi essere valutati secondo due principi fondamentali che necessitano della esperienza valutativa del "Risk Assessor" che cioè deve applicare il "Weight of Evidence" e l'"Expert Judgment".

NOTE

⁴ Decreto Ministeriale n.98 del 28 aprile 2007.

⁵ Fonte: Presidente della XII Commissione permanente Igiene e Sanità del Senato, Sen. Emilia De Biasi.

Predizione della reattività di metaboliti mediante meta-analisi

Ivano Eberini

Università degli Studi di Milano

La ricerca condotta dal Dr. Eberini è stata dedicata alla messa a punto di un approccio computazionale per valutare l'affinità di sostanze endocrine attive e dei loro metaboliti rispetto al recettore degli androgeni. Abbiamo calcolato l'affinità delle molecole selezionate seguendo un approccio computazionale basato su *molecular modelling* e *docking*. Sono state valutate tre classi di molecole con ben nota attività endocrina (iprodione, procimidone, vinclozolin e alcuni loro metaboliti selezionati). Il nostro approccio si è dimostrato utile come primo passaggio per la valutazione della sicurezza chimica. Inoltre, la sensibilità calcolata per i recettori degli androgeni delle tre specie è risultata differente, mostrando che il ratto è il meno sensibile di uomo e zebrafish. Questo risultato suggerisce che, per non stimare in maniera inaccurata i rischi connessi con l'uso di una particolare molecola, sono necessari ulteriori test *in vitro* e *in vivo*. L'introduzione di approcci *in silico* per la valutazione del rischio può accelerare la scoperta e l'innovazione, con un minor sforzo economico rispetto a una strategia basata unicamente su esperimenti di laboratorio.

Predizione della reattività di metaboliti mediante meta-analisi

Alessandro Pedretti

Università degli Studi di Milano

Il metabolismo degli xenobiotici costituisce un aspetto fondamentale in tutta quella serie di processi enzimatici che stanno alla base dell'ADMET, la cui conoscenza è fondamentale per determinare la sicurezza di agenti chimici che, volontariamente o involontariamente, possono venire a contatto con gli organismi. Pertanto, il Prof. Pedretti ha messo a punto un metodo per la predizione della formazione di metaboliti tossici a partire dalla banca dati MetaPies che, grazie alla meta-analisi delle reazioni di biotrasformazione descritte in 903 articoli, include 1.171 substrati (747 farmaci e 424

xenobiotici) in grado di generare 6.767 metaboliti differenti. Utilizzando le strutture dei substrati, sono stati calcolati una serie di descrittori chimico-fisici e si è quindi proceduto all'applicazione di un metodo di apprendimento automatico (*machine learning*) basato sull'approccio combinato della classificazione lineare e dell'analisi dei *cluster*. È stato così ottenuto un modello in grado di predire la formazione di specie tossiche tramite reazioni metaboliche di ossidoriduzione con una probabilità massima del 66%.

Read-across e Integrated Testing Strategy

Monica Locatelli

REACH mastery s.r.l., Como

La Dr.ssa Locatelli ha illustrato che il Regolamento REACH contempla come allegato del testo di legge la possibilità di evitare di sottoporre a prova ogni sostanza per ogni *end point* con il metodo del *Read Across*. I criteri sono esposti nell'Allegato XI (Norme generali per l'adattamento del regime di sperimentazioni standard di cui agli allegato da VII a X) ed esplicitati nella guida "*Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals*" e nella "*Practical Guide 6: How to report read-across and categories*". La guida illustra con dettaglio i punti fondamentali da descrivere per sostenere la validità del *Read Across* e contempla diverse aree da integrare in una valutazione complessiva: dall'affinità strutturale chimica, a considerazioni sui processi metabolici, all'utilizzo mirato e consapevole dei principali *tools* di calcolo come OECD Toolbox, EPI suite, VEGA. La definizione del campo di applicazione e la documentazione adeguata per ogni concetto sono irrinunciabili e da non dimenticare mai la valutazione della composizione specifica delle sostanze e la valutazione dell'impatto di eventuali impurezze.

Il “mode of action” in tossicologia genetica

Serena Cinelli

RTC S.p.A., Pomezia (RM)

Nella presentazione la Dr.ssa Cinelli ha discusso il profondo cambiamento concettuale attualmente in atto nell’ambito della tossicologia genetica, che determina il passaggio da una identificazione del pericolo in termini qualitativi ad una stima quantitativa del rischio. L’esperienza accumulata nei decenni ha evidenziato una modesta corroborazione dei dati di mutagenesi negli studi di cancerogenesi e ha determinato la necessità di procedere verso la valutazione del rischio sviluppando i concetti di “Mode of Action” e “Weight of Evidence”. In tale ambito è stata illustrata l’esperienza di una CRO nell’affrontare casi reali di studio dove risultati positivi *in vitro* sono stati esaminati in studi di *follow-up* per determinare sperimentalmente il “Mode of Action”. In particolare sono stati valutati possibili meccanismi di genotossicità di tipo indiretto (interazioni con target diversi dal DNA), meccanismi specifici del sistema di saggio o meccanismi di danno al DNA soltanto a concentrazioni superiori ad un livello soglia. È stato poi introdotto il concetto di “Point of Departure” in tossicologia genetica per successive estrapolazioni al fine di determinare limiti di esposizione accettabili per l’uomo.

Applicazione del “weight of evidence” alla valutazione del rischio tossicologico da parte dell’EFSA: l’esempio del bisfenolo A

Anna Castoldi

EFSA, Parma

La Dr.ssa Castoldi ha presentato un esempio pratico di applicazione del *weight of evidence* (WoE) alla recente valutazione dei rischi per la salute associati all’esposizione a bisfenolo A (BPA) da parte dell’Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA). Gli esperti dell’EFSA hanno elaborato un approccio strutturato in formato tabulare che ha consentito di documentare in modo trasparente la valutazione di circa 450 studi tossicologici sull’uomo e sull’animale di laboratorio e la successiva identificazione degli effetti

tossicologici critici del BPA. La presentazione ha sottolineato i vantaggi del suddetto approccio, ma anche discusso criticamente le difficoltà riscontrate e le potenziali aree di miglioramento.

Il Gruppo di lavoro “Biotrasformazione degli xenobiotici 2.0”

Maura Lodovici

Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi di Firenze

Il Gruppo di lavoro “Biotrasformazione degli xenobiotici 2.0” si è formato negli anni 2012-2013, per iniziativa di ricercatori operanti nel campo del metabolismo degli xenobiotici all’interno della Tossicologia sperimentale, ed è stato ufficialmente riconosciuto dalla Società Italiana di Tossicologia in occasione del 17° Congresso della Società che si è tenuto nel marzo di quest’anno. Gli intenti del Gruppo sono la formazione di giovani ricercatori con particolari competenze nel campo del “metabolismo degli xenobiotici” e la creazione di reti di ricerca in grado di promuovere l’accesso a finanziamenti internazionali da utilizzare non solo per la ricerca in questo campo, ma anche per la formazione post laurea di personale con competenze tossicologiche richieste sia dalla industria farmaceutica che da quella fitosanitaria. Le competenze degli attuali componenti riguardano principalmente lo studio di aspetti biochimico-strutturali, farmacologici e tossicologici degli enzimi citocromo P450, flavin monoossigenasi, glutatione trasferasi e UDP-glucuronosil trasferasi, attraverso l’impiego di modelli *in vitro*, *in vivo* o *in silico*; la messa a punto di modelli matematici che consentano correlazioni farmacocinetico-farmacodinamiche (PK/PD); lo sviluppo e l’impiego di software di “metabolism prediction”; l’utilizzo di metodi cromatografici e spettrometrici in valutazioni farmacocinetiche e tossicocinetiche; lo sviluppo di metodi alternativi all’uso di animali nello screening tossicologico; lo studio clinico della variabilità interindividuale nella risposta ai farmaci, correlata, in particolare, all’attività degli enzimi citocromo P450. Interessante è la partecipazione al Gruppo

di lavoro, oltre dei ricercatori universitari e dell'Istituto Superiore di Sanità, anche di ricercatori dell'industria farmaceutica, di quella fitosanitaria e di componenti di importanti CRO che svolgono ricerca pre-clinica e clinica per l'industria. Proprio da un confronto con queste diverse realtà di lavoro e grazie ai suggerimenti provenienti dal personale delle CRO e dalla componente dell'industria, il Gruppo di lavoro si è proposto di istituire nel prossimo futuro presso uno degli Atenei (disponibile a finanziare la formazione post-laurea) una "Summer school" per la formazione dei nostri laureati (con curriculum che includa la tossicologia). Le componenti dell'industria farmaceutica e fitosanitaria, nonché le CRO si sono rese disponibili a far frequentare i loro laboratori (Accelera Srl; Merck Serono e Dow Agro Sciences) dai nostri laureati. Il Gruppo incoraggia l'ingresso di nuovi ricercatori che condividono gli stessi interessi e competenze, con l'invito a manifestare proposte volte a favorire la mobilità dei giovani impegnati nella ricerca e nella loro formazione.

Tutti coloro che sono interessati possono aderire mediante la registrazione al Network "LinkedIn" e accedere al Gruppo di lavoro.

Comunicato Stampa

Emanuela Corsini

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Lo scorso maggio è stato pubblicato uno *Special Issue* su *Carcinogenesis*, 2015, Vol. 36, Supplement 1 (http://carcin.oxfordjournals.org/content/36/Suppl_1), che affronta in maniera critica i possibili collegamenti tra l'esposizione a miscele di sostanze chimiche comunemente riscontrate a livello ambientale e lo sviluppo del cancro.

Lo *Special Issue*, che include 12 lavori, frutto dello sforzo dell'*Halifax Project Task Force* iniziata da Leroy Lowe e Michael Gilbertson, ha visto la partecipazione di 174 scienziati provenienti da istituzioni

di primo piano in 28 paesi. Il numero speciale è stato assemblato da una ONG chiamata "Getting To Know Cancer" (<http://www.gettingtoknowcancer.org/>). Dalle migliaia di sostanze chimiche a cui la popolazione è regolarmente esposta, gli scienziati hanno selezionato 85 prodotti chimici non considerati cancerogeni per l'uomo e hanno esaminato i loro possibili effetti nei confronti di un lungo elenco di meccanismi (*hallmarks*) che sono considerati importanti per lo sviluppo del cancro. Concentrandosi sulle varie caratteristiche di un tumore, il gruppo ha riscontrato che 50 di queste sostanze chimiche sono potenzialmente in grado di influenzare diversi meccanismi chiave correlati al cancro.

Questa è stata la prima volta che questo problema è stato affrontato su larga scala coinvolgendo gruppi interdisciplinari che hanno cercato d'integrare le attuali conoscenze sulla biologia del cancro con quello che oggi è noto circa gli effetti chimici a basso dosaggio. Alla luce di queste evidenze, la *task force* chiede una maggiore attenzione e sostegno per la ricerca sulle esposizioni a basse dosi per le miscele di sostanze chimiche ambientali.

"Questo è un settore che merita grande attenzione e dove è necessaria la collaborazione interdisciplinare e internazionale", ha dichiarato David Carpenter, un collaboratore del progetto e il direttore dell'Istituto per la Salute e l'Ambiente dell'Università di Albany di New York (Centro di collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità). "La scienza in questo campo sta cambiando rapidamente. Anche se sappiamo molto sugli effetti individuali delle sostanze chimiche, sappiamo molto poco circa gli effetti combinati e additivi delle molte sostanze chimiche che incontriamo ogni giorno nell'aria, nell'acqua e nel cibo", ha aggiunto.

Questo numero speciale vuole essere di stimolo per un dibattito più approfondito sull'importante tematica dell'esposizione a miscele di sostanze.

RENTIC. Registro Nazionale dei Tossicologi Italiani Certificati

L'esigenza sempre crescente di valorizzare la professionalità del Tossicologo, attraverso riconoscimenti nazionali ed internazionali, ha portato all'istituzione del Registro dei Tossicologi Italiani Certificati (RENTIC).

Il ruolo del moderno tossicologo è quello di rispondere a problemi riguardanti la sicurezza dell'ambiente, degli alimenti e dei farmaci, ed è pertanto necessario difendere la professionalità dei Tossicologi e certificarne l'esperienza. Di questo si era dibattuto, per la prima volta ed ampiamente, durante la giornata dal tema "Il registro dei tossicologi. Prospettive Nazionali e dell'Unione Europea" (Roma, 3 dicembre 1997), dalla quale era scaturita l'intenzione della SITOX di organizzare un sistema di valutazione delle competenze e di istituire un elenco che fosse a disposizione delle autorità pubbliche e degli enti privati e che riportasse informazioni sugli esperti, membri del Registro.

Nel marzo del 1999 è stato ufficialmente istituito il RENTIC con l'approvazione dello statuto da parte del Direttivo della SITOX, che si è in tal modo uniformato ai sistemi della certificazione della professione del tossicologo già esistenti in altre nazioni europee. L'iscrizione all'Albo RENTIC dà immediato diritto ad essere iscritti nell'Albo dei Tossicologi Certificati della Società Europea di Tossicologia (EUROTOX).

Gli obiettivi del RENTIC sono di riconoscere scienziati esperti impegnati attivamente nel campo multidisciplinare della tossicologia, assicurare che i Tossicologi Certificati mantengano alti standard di competenza professionale e assicurare che la denominazione di Tossicologo Certificato sia ristretto alle persone che hanno soddisfatto la Commissione per la loro competenza ed esperienza professionale.

Il presidente del RENTIC è membro del consiglio della IUTOX (International Union of Toxicology) e, in qualità di Direttore, partecipa alle attività della International Assembly for the Recognition

of Toxicologists (IART) per ottenere che il titolo del RENTIC venga riconosciuto a livello mondiale.


Tutti gli studiosi, con esperienza nel campo della tossicologia, possono fare domanda di far parte del RENTIC. I requisiti richiesti sono una buona formazione in campo tossicologico (con il conseguimento di un'appropriata qualifica) e un'esperienza post-laurea dalla quale si possa desumere la competenza necessaria per praticare la professione di tossicologo.


I candidati che vogliono presentare domanda per essere inclusi nel Registro devono usare la *Application Form* approvata dalla Commissione del RENTIC e dal Consiglio Direttivo della SITOX, che è disponibile presso la Segreteria. I criteri per essere inclusi nel registro sono:

- una laurea di primo o secondo livello in una disciplina pertinente (es medicina e chirurgia, farmacia, biologia, veterinaria, agraria, scienze dell'alimentazione, scienze ambientali o scienze naturali) conseguita presso una Università dell'Unione Europea o equivalente, e
- almeno tre anni di attività a tempo pieno nella tossicologia sotto la guida di un tossicologo qualificato, o
- almeno 5 anni di continuo rilevante sviluppo professionale in tossicologia (sperimentale o regolatoria);
- lavora attualmente come tossicologo, e
- provata esperienza professionale e titoli scientifici (riportati nella *Application Form*).

Inoltre sono accettati i candidati che soddisfano tali criteri e che non sono membri della Società Italiana di Tossicologia a patto che siano membri o dell'EUROTOX o della IUTOX e che rientrino nei criteri di ammissione, come specificato dalla Commissione di certificazione dell'EUROTOX.

Sul sito della SITOX (www.sitox.org) alla sezione "Aggiornamento Professionale RENTIC" sono disponibili lo statuto, il regolamento e i moduli di iscrizione e valutazione.



 FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI
IRCCS

 SITOX
SOCIETÀ ITALIANA DI TOSSICOLOGIA

 UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA
Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica

 **CAV**
CNI
CENTRO NAZIONALE
D'INFORMAZIONE
TOSSICOLOGICA

Centro Antiveneni di Pavia
Centro Nazionale di Informazione Tossicologica
Scuole di Specializzazione in
Tossicologia Medica
Farmacologia e Tossicologia Clinica
Università degli Studi di Pavia

Sistema Sanitario  **Regione Lombardia**

ANTIDOTES IN DEPTH 2015

Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies

Educazione continua in Tossicologia Clinica

PAVIA

23-25 SETTEMBRE 2015

Centro Congressi, Aula Magna, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri - Via Maugeri 6, Pavia

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 XVIII n. 1 - Settembre 2015

Direttore Responsabile: Sarah Vecchio

Comitato Editoriale: Isabella Andreini, Emanuela Corsini, Elena De Felip, Ivano Everini, Marco Pivato, Aurelia Tubaro

Segreteria Editoriale: Ida Ceserani

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Patrizia Hrelia

Presidente Eletto: Corrado Lodovico Galli

Consiglieri: Isabella Andreini, Orazio Cantoni, Annarita Meneguz, Angelo Moretto, Michele Navarra, Sarah Vecchio

Segretario: Francesca Maffei

Past President: Carlo Alessandro Locatelli

Sede Legale: Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano

Sede Operativa: Via Giovanni Pascoli, 3 - 20129 Milano - Tel 02 29520311 - Fax 02 700590939 - 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