

Lettera del Presidente

Cari Soci,

il **18° Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia** avrà luogo a Bologna presso l'Hotel Savoia Regency nei giorni 10-13 aprile 2018.

In un mondo sempre più concentrato su temi quali *Ambiente, Alimentazione, Farmaceutica, Tutela della salute*, in un contesto nuovo caratterizzato dal modificarsi dei comportamenti e delle strategie di imprese e governi nella seconda fase della globalizzazione, il ruolo della SITOX diventa insostituibile, oltre che strategicamente decisivo.

La consapevolezza di questa responsabilità

ci fa guardare al 18° Congresso della nostra Società con un forte desiderio di approfondire le tematiche che impattiamo ogni giorno secondo tre aspetti cardine che caratterizzano il tema del congresso: **Innovazione; Sicurezza; Sostenibilità nell'era 4.0.**

Un Programma Scientifico che stiamo costruendo con rinnovato entusiasmo, che affronterà le nuove e diverse sfide della Tossicologia e che permetterà di stabilire un ampio confronto attraverso un contributo bilanciato tra Accademia, Industria ed Enti regolatori.

Mantenere una visione integrata dei problemi della sicurezza e della salute è il mezzo con cui SITOX è, e diventa sempre più, punto di riferimento per quei problemi che in tutti i settori richiamano l'attenzione, spesso in modo drammatico, della Società: **la Tossicologia come strumento (o meglio come "bene") al servizio della Società.**

Ma il 18° Congresso SITOX è anche l'opportunità per suggerire temi specifici ritenuti di interesse o che necessitano di approfondimenti (dalla ricerca di base alla clinica) e per partecipare attivamente al dibattito scientifico.

Il contributo di Voi tutti è fondamentale per la riuscita del programma del Congresso e pertanto, al fine di poter pianificare e ottimizzare le attività, Vi invito ad **avanzare proposte quanto prima**, e comunque entro il **20 ottobre 2017**, per favorire il miglior coordinamento possibile.

Bologna Vi accoglierà con la sua storia, la sua cultura, la sua ineguagliabile cordialità.

Vi aspettiamo numerosi, la Vostra presenza sarà un importante contributo al successo del Congresso!

Con i più cordiali saluti.

Patrizia Hrelia
Presidente SITOX

Indice:

Lettera del Presidente

Patrizia Hrelia pag. 1

Criticità in ambito di formazione accademica
in tossicologia in Europa

A cura del Consiglio Diretto della SITOX . pag. 2

Nuovo documento EFSA su "Guida alla
valutazione dei rischi delle sostanze presenti
negli alimenti destinati ai neonati di età
inferiore a 16 settimane"

Emanuela Corsini, Barbara Viviani pag. 3

Evento SITOX – *Cannabis day*

*Patrizia Hrelia, Daniela Parolaro,
Giacchino Calapai, Tullia Gallina Toschi,
Silvana Hrelia* pag. 6

EAPCCT 2017: sensazioni da un Congresso

Azzurra Schicchi pag. 9

SITOX E L'INFORMAZIONE AL CITTADINO

Allerta funghi: i rischi di essere un "fungiatt"
Sarah Vecchio, Elio Guastalli pag. 10

Criticità in ambito di formazione accademica in tossicologia in europa

A cura del Consiglio Diretto della SITOX

Riproponiamo il contributo *Toxicology as an academic discipline in European Universities* pubblicato nell'aprile 2016 [*Toxicology Letters* 254 (2016) 63] a cura di Heather Wallace, Ruth Roberts, Emanuela Corsini, Eva Bonefeld-Jorgensen, Hilmi Orhan, Mojmir Mach, Thomas Weiser, Félix Carvalho, Mumtaz Iscan, Aristidis Tsatsakis (EUROTOX Executive Committee 2014-2016).

SITOX sottoscrive pienamente l'appello lanciato da EUROTOX, sottolineando che quanto denunciato si sta presentando anche a livello delle Università italiane. Il Tossicologo, sia sperimentale che clinico, è una figura essenziale per lo sviluppo sostenibile, a tutela della salute dell'uomo e dell'ambiente. SITOX, nell'ambito delle sue attività, continuerà a presentarsi come punto di riferimento scientifico per le tematiche di salute pubblica.

La tossicologia come disciplina accademica nelle università europee

La Federazione dei Tossicologi Europei e delle Società Europee di Tossicologia (EUROTOX) pubblica questa dichiarazione sullo status della Tossicologia come disciplina accademica in Europa per attirare l'attenzione sull'importanza cruciale della disciplina nella tutela della salute dei consumatori, dei lavoratori e dell'ambiente. La disciplina è essenziale per garantire la sicurezza degli alimenti, dei farmaci, dei pesticidi e dei prodotti industriali utilizzati nella vita quotidiana. A causa delle riduzioni del numero di tossicologi in molte università, EUROTOX ha bisogno urgentemente di ricordare ai governi e al pubblico la necessità di mantenere e rafforzare la tossicologia come disciplina accademica alla luce del suo ruolo essenziale in una gamma sempre più ampia di attività. EUROTOX è la federazione delle società nazionali di tossicologia in Europa con una quota di circa 7000 membri in aggiunta ad altri 200 membri individuali. EUROTOX mira a promuovere la tossicologia, sia sotto il profilo

scientifico che formativo, in tutti i paesi europei. Siamo preoccupati per la situazione in ambito accademico che potrebbe ostacolare il futuro sviluppo della disciplina. In Europa i dipartimenti di tossicologia nelle università sono stati ridotti di dimensioni o addirittura chiusi, i contratti non sono stati rinnovati, e attualmente i capi dipartimento sono stati informati dell'intenzione di chiudere i loro servizi in un prossimo futuro. Potenziare la tossicologia nelle istituzioni accademiche è un requisito fondamentale per l'innovazione scientifica e per l'istruzione e la crescita professionale di giovani scienziati. L'esperienza tossicologica è strumentale alla valutazione e alla riduzione dei rischi per la salute umana sul luogo di lavoro e per i consumatori. Nel dibattito pubblico, la competenza tossicologica è inoltre necessaria per valutare le evidenze e per discutere se esista o meno una ragione scientificamente fondata per le preoccupazioni per la salute pubblica. I governi di tutta Europa hanno bisogno di competenze tossicologiche per la costituzione di comitati per salvaguardare il nostro futuro. Si tratta di un servizio alla società ed è una necessità continua che richiede persone adeguatamente qualificate per mantenere un ambiente sicuro per tutti. In assenza di tossicologi adeguatamente preparati, i governi saranno costretti a richiedere un input tossicologico da parte di persone non esperte che possono inavvertitamente offrire un consiglio sbagliato. Ciò significa che abbiamo bisogno di formare tossicologi, il che significa che abbiamo bisogno di una tossicologia accademica. La tossicologia è una scienza traslazionale che usa la scienza di base e clinica per risolvere i problemi in settori tossicologicamente rilevanti. Un alto livello di ricerca scientifica di base in tossicologia è il presupposto per valutare i rischi emergenti nel processo di sviluppo di farmaci, sostanze chimiche e materiali. I tossicologi sono i professionisti che trovano le risposte e offrono soluzioni. Nell'ambito dello sviluppo sostenibile, l'innovazione nel campo di prodotti chimici e nuove sostanze non può essere realizzata senza ricerche adeguate e innovative. EUROTOX ritiene che la ricerca e l'insegnamento in tossicologia debbano

essere mantenuti e rafforzati in tutta Europa ed è convinta della necessità di proteggere le istituzioni esistenti e creare nuove istituzioni dedicate alla ricerca di base nella tossicologia.

Nuovo documento EFSA su “Guida alla valutazione dei rischi delle sostanze presenti negli alimenti destinati ai neonati di età inferiore a 16 settimane”

Emanuela Corsini¹, Barbara Viviani²

¹Dipartimento di Scienze e Politiche Ambientale, ²Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

L'European Food Safety Authority ha pubblicato il 31 maggio 2017 una nuova guida per la valutazione della sicurezza delle sostanze presenti negli alimenti destinati a lattanti di età inferiore a 16 settimane. Questo documento vuole supportare la Commissione Europea nel processo per la definizione della sicurezza degli alimenti per questa fascia d'età. Le linee guida riportate saranno adottate da ora in avanti da EFSA nelle proprie valutazioni in materia di sicurezza degli alimenti destinati ai lattanti. Alla stesura del documento hanno partecipato 29 scienziati europei, tra cui gli italiani Antonia Ricci, Vittorio Silano, come membri del comitato di esperti, e Davide Arcella dello staff di EFSA. La composizione degli alimenti destinati ai lattanti è disciplinata a livello comunitario. Le norme includono i requisiti circa l'uso e/o la presenza di sostanze quali additivi alimentari, residui di pesticidi, contaminanti e sostanze che possono migrare dai materiali a contatto con gli alimenti. Il quadro metodologico sviluppato per la valutazione della sicurezza si applica quindi sia alle sostanze aggiunte intenzionalmente che a possibili contaminanti. Il gruppo di esperti che ha lavorato al documento non ritiene che possano essere applicati, senza specifiche considerazioni, i valori guida utilizzati per la popolazione adulta (*health-based guidance values*). Nello sviluppo della linea guida gli esperti hanno valutato lo stato dell'arte dello sviluppo

infantile prima e dopo la nascita, individuando i processi e gli organi che potrebbero accentuare la sensibilità del lattante verso le sostanze presenti negli alimenti. Tra gli organi ritenuti più vulnerabili ritroviamo il sistema nervoso centrale e la barriera emato-encefalica, il sistema immunitario, il sistema riproduttivo e quello endocrino. Quello che emerge è che gli effetti in qualsiasi fase iniziale dello sviluppo possono riflettersi in alterazioni che si rendono manifeste durante la vita adulta, indicando che la finestra di esposizione, la finestra della massima sensibilità e la finestra di effetto richiedono un approccio che comprenda l'intera durata della vita al fine di una valutazione del rischio completamente protettiva. L'incertezza nella previsione dell'esposizione specifica del sistema nervoso centrale (CNS) alle sostanze chimiche deriva da conoscenze incomplete sull'entità di trasporti alternativi come la barriera del plesso coroideo e sul preciso stato di differenziazione della BBB. Il passaggio delle molecole attraverso la barriera emato-encefalica (BBB) dipende dalle loro proprietà chimico-fisiche, dall'ambiente fisiologico locale (ad es. pH) e dalla necessità di trasportatori, dalla loro ontogenesi, attività e posizione specifica. Contrariamente alle precedenti ipotesi, la BBB nelle prime 16 settimane, anche se immatura, è considerata funzionale e impermeabile, presentando giunzioni strette funzionali e trasportatori di flusso e di efflusso. Tuttavia, l'espressione e attività dei trasportatori e degli enzimi metabolizzanti può variare rispetto all'adulto per soddisfare le esigenze del cervello in via di sviluppo. Le differenze possono pertanto causare una maggiore vulnerabilità alle sostanze chimiche rispetto all'adulto. Il sistema immunitario in via di sviluppo è particolarmente sensibile durante il periodo fetale e nelle prime fasi post-natali, e l'esposizione a sostanze immunotossiche può provocare effetti persistenti che durano o appaiono anche successivamente all'esposizione, e in generale si manifestano a dosi inferiori rispetto a quelle attive negli adulti. Inoltre, gli effetti sulla funzione immunitaria osservati a seguito di esposizione perinatale possono essere diversi rispetto a quelli osservati a seguito di

esposizione in età adulta. La severità e il tipo di effetto dipende dalla sostanza chimica e dalle modalità di esposizione in funzione dello sviluppo raggiunto dal sistema immunitario. Diverse e imprevedibili possono essere le alterazioni sia qualitative che quantitative a seguito di esposizione in utero o nei primi periodi di vita rispetto all'esposizione adulta. Queste possono essere associate a condizioni immunologiche croniche come autoimmunità, immunodeficienza, infiammazione e reazioni allergiche. In complesso, i neonati hanno caratteristiche specifiche nello sviluppo e nella maturazione del loro sistema immunitario, che fanno sì che la risposta a un composto immunotossico sia diversa da quella di un adulto e pertanto studi specifici sono necessari. Lo sviluppo del sistema riproduttivo femminile nei neonati di età inferiore a 16 settimane è relativamente quiescente. Mentre, per il sistema riproduttivo maschile, per il testicolo, questo è un periodo sensibile. I testicoli nel primo periodo post-natale presentano una elevata percentuale di cellule di Sertoli immature, che proliferano dalla nascita fino a 6 mesi di età, quando il numero adulto delle cellule Sertoli viene raggiunto. Gli effetti sullo sviluppo degli organi riproduttivi generalmente possono apparire più tardi nella vita. I neonati sotto le 16 settimane presentano dei profili endocrini diversi da quelli degli adulti. Queste differenze possono richiedere un'attenzione particolare per la valutazione dei rischi delle sostanze chimiche. Per quanto riguarda l'esposizione, durante il periodo dalla nascita fino a 16 settimane, si prevede che i neonati siano alimentati esclusivamente con latte materno e/o con latte in polvere. Nel documento sono definiti i nuovi valori di consumo per i neonati basati sull'assunzione di alimenti per lattanti come unica fonte di nutrimento, che agevolerà la stima della loro esposizione a queste sostanze. A tale riguardo per l'esposizione, il comitato EFSA propone di utilizzare i dati di consumo più elevati riportati per il periodo di 14-27 giorni di vita, pari a 260 ml/kg di peso corporeo al giorno. Per quanto riguarda l'assorbimento delle sostanze in generale, questo potrebbe essere più lento nei neonati di età inferiore a 16 settimane rispetto agli

adulti. Una volta assorbita e disponibile a livello sistemico, la distribuzione e la biodisponibilità della sostanza può essere diversa da quella negli adulti a causa di differenze nella composizione corporea (es. minore contenuto di grassi), da differenze nel flusso sanguigno regionale, nella perfusione degli organi e nella gittata cardiaca tra i neonati e gli adulti. Inoltre, la capacità di legame alle proteine plasmatiche (in particolare l'albumina) è minore nei neonati. Per quanto riguarda il metabolismo, i neonati presentano alla nascita una ridotta capacità metabolica sia nei metabolismi di fase I che fase II. Tuttavia, a causa della sovrapposizione nelle specificità per il substrato, l'impatto complessivo sulla *clearance* e sull'emivita delle sostanze è limitata, e generalmente, più basso di un fattore due (nati a termine) o tre (pretermine) rispetto agli adulti sani. Allo stesso modo, la funzione renale è ridotta alla nascita e aumenta nel primo anno di vita. Pertanto, se il preciso percorso metabolico non è noto e se non è noto in che misura la sostanza viene escreta per eliminazione metabolica o per escrezione renale, un ulteriore fattore di incertezza (UF) di 3 dovrebbe essere considerato come un'opzione conservatrice per tenere conto della ridotta eliminazione ed escrezione. Quando invece è noto il metabolismo di una determinata sostanza, possono essere utilizzati rapporti specifici dell'età bambino/adulto. In rari casi in cui i dati di *clearance* metabolica per questo gruppo di età siano disponibili, è possibile utilizzare fattori di incertezza specifici per la sostanza chimica. I neonati prematuri sotto controllo medico non sarebbero sufficientemente protetti dall'UF supplementare di 3 a causa della notevole immaturità del sistema di assorbimento, distribuzione, metabolismo e di escrezione (ADME) e richiedono un approccio caso per caso. Per i composti, i cui effetti dipendono da esposizioni a lungo termine (es. cadmio, diossine), l'impatto dell'immaturità del metabolismo e dell'escrezione è considerato minimo. Le strategie di sperimentazione per la valutazione della sicurezza delle sostanze presenti negli alimenti per i neonati devono tener conto delle differenze nelle fasi di

sviluppo degli organi e delle relative finestre critiche di massima sensibilità tra gli esseri umani e gli animali da laboratorio. La valutazione della sicurezza delle sostanze che possono essere presenti (intenzionalmente o meno) negli alimenti consumati da neonati al di sotto delle 16 settimane di età devono seguire i principi generali fissati per i processi di valutazione della sicurezza utilizzati per infanti più grandi e adulti e possono utilizzare informazioni ottenute in tali studi. Tipicamente, questi studi forniranno informazioni su ADME, tossicità subcronica e cronica, genotossicità, cancerogenicità e tossicità riproduttiva. Tuttavia, tenuto conto della maggiore sensibilità possibile durante le prime settimane di vita, l'EFSA SC ritiene che ulteriori studi possano essere necessari per la valutazione dei rischi delle sostanze presenti negli alimenti consumati da questa popolazione. Il comitato scientifico ha sviluppato un approccio graduale che consente una valutazione del rischio caso per caso, tenendo conto se la sostanza sia aggiunta volontariamente e sia disponibile all'assorbimento sistemico. Per le sostanze introdotte intenzionalmente in alimenti per neonati inferiori a 16 settimane, sarebbe necessario uno studio esteso della tossicità riproduttiva ad una generazione (OECD TG 443). Lo studio dovrebbe includere coorti per valutare l'impatto potenziale della sostanza in esame sul sistema riproduttivo, sul sistema nervoso e sul sistema immunitario in via di sviluppo. Poiché l'esposizione attraverso il latte materno negli studi sperimentali è di solito sostanzialmente inferiore all'esposizione attraverso l'alimentazione, le dosi risultanti negli animali neonatali potrebbero essere insufficienti per la caratterizzazione di pericolo. Pertanto, ai fini di questa guida, si consiglia di prendere in considerazione il dosaggio diretto degli animali neonatali il più presto possibile dopo la nascita. Quando gli studi tossicologici standard non mostrano effetti negativi negli animali adulti e gli studi di ADME dimostrano che la sostanza non è assorbita in quantità rilevanti, un solo studio a dosi ripetute con somministrazione diretta orale ad animali neonatali (ad esempio nel maialino da latte) è ritenuto sufficiente. Quest'ultimo studio dovrebbe includere

l'analisi di possibili effetti locali sul tratto gastrointestinale e una possibile riduzione della biodisponibilità di sostanze nutritive (minerali e vitamine) normalmente contenute negli alimenti per i neonati. Dovrebbero essere inclusi nella valutazione i dati umani (studi epidemiologici, studi clinici e "case reports"), se disponibili. È possibile deviare dai test raccomandati descritti in questa guida purché sia data giustificazione scientifica. I principi generali che stanno alla base della valutazione del rischio seguendo le linee guida o le raccomandazioni stabilite da EFSA e dalle legislazioni specifiche devono essere seguiti. Per le sostanze non intenzionalmente aggiunte al cibo per i neonati di questo gruppo di età, l'EFSA SC conclude che la loro presenza in questi dovrebbe essere evitata il più possibile. L'EFSA SC ha inoltre considerato che la conoscenza attuale della ontogenesi delle vie metaboliche e di escrezione consente di prevedere il comportamento tossicocinetico delle sostanze se il loro metabolismo nell'adulto è noto. Nel caso il loro destino metabolico non dovesse essere noto in dettaglio, l'impatto potenziale complessivo della variabilità tossicocinetica nei neonati può essere affrontato utilizzando un ulteriore UF cinetico per tenere conto delle differenze tra la popolazione adulta e i neonati. Tuttavia, l'EFSA SC è del parere che previsioni quantitative e qualitative generali sugli effetti avversi nei neonati di questo gruppo di età non possano essere fatti ma che siano necessarie ulteriori considerazioni caso per caso per decidere se esiste o meno una preoccupazione per la salute. Nel caso in cui siano disponibili studi sugli animali neonati, questi consentirebbero di rispondere alla variabilità sopra riportata.

Tra le altre raccomandazioni fatte ricordiamo, in particolare, la necessità di sviluppare:

- linee guida su come effettuare gli studi negli animali neonati.
- modelli condivisi per misurare gli effetti anti-nutrizionali di sostanze presenti negli alimenti destinati ai neonati di età inferiore a 16 settimane.
- metodi *in vitro* convalidati per la loro applicazione nelle prime 16 settimane postnatali, in modo da fornire strumenti per

esaminare le sostanze in modo efficiente come parte di una valutazione integrale del rischio e per migliorare la comprensione degli eventi molecolari responsabili delle reazioni avverse.

Infine, dovrebbero essere resi disponibili studi post-marketing che monitorino potenziali effetti negativi (ad es. effetti diretti sul tratto gastrointestinale), per ridurre l'incertezza per le sostanze intenzionalmente aggiunte al cibo.

Per ulteriori approfondimenti consultare il sito EFSA all'indirizzo <http://www.efsa.europa.eu/it/press/news/170531>.

Evento SITOX - Cannabis day Bologna, 21 giugno 2017

**Patrizia Hrelia¹, Daniela Parolaro²,
Giacchino Calapa³, Tullia Gallina Toschi¹,
Silvana Hrelia¹**

¹Alma Mater Studiorum Università di Bologna,

²Fondazione Zardi-Gori, ³Università degli Studi di Messina

Con il Decreto del 9 novembre 2015, il Ministero della Salute ha autorizzato l'uso medico della *cannabis* e dal dicembre 2016 è disponibile per la prescrizione di preparazioni magistrali a base di *cannabis*, la sostanza attiva di origine vegetale *cannabis* FM2, prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze.

Parallelamente, i dati scientifici ad ora disponibili a supporto del trattamento auspicato di diverse condizioni morbose non sempre derivano da una convincente e rigorosa sperimentazione clinica. Questa problematica, accompagnata alla diffusa proliferazione di attività formative e informative non sempre corrette e potenzialmente pericolose, pone in rischio non solo la salute dei pazienti, ma anche la collettività.

Per fare il punto sulle potenzialità e sulle criticità dell'impiego terapeutico e non terapeutico della *Cannabis sativa*, il 21 giugno us si è svolto a Bologna l'incontro scientifico, "*Cannabis day*", con il contributo della Fondazione Zardi-Gori. L'evento ha visto una partecipazione ampissima, a testimonianza dell'interesse su questa tematica, sempre molto dibattuta a livello scientifico, politico e pubblico.

La pianta della *cannabis* contiene più di 400 sostanze, un centinaio delle quali costituisce la famiglia dei cannabinoidi, molecole con struttura terpenoide. Il cannabinoide più conosciuto è il tetraidrocannabinolo (THC), mentre lo studio delle proprietà farmaco tossicologiche degli altri cannabinoidi è ancora all'inizio, tranne che per il cannabidiolo (CBD), su cui esistono conoscenze abbastanza approfondite.

Dei diversi fitocannabinoidi presenti nella pianta di *cannabis*, soltanto alcuni sono capaci di interagire in misura differente con i recettori cannabinoidi endogeni CB1 e CB2. Il recettore CB1 è presente nel sistema nervoso centrale e periferico (es. corteccia cerebrale, ippocampo, amigdala, gangli basali, substantia nigra, midollo, interneuroni spinali), ma anche nella milza, nel cuore, nei polmoni, nel tratto gastrointestinale, nel rene, nella vescica e negli organi riproduttori. I recettori CB2 si concentrano nei tessuti e nelle cellule del sistema immune, come i leucociti e la milza, ma anche negli astrociti delle cellule nervose. Il THC è un agonista parziale di entrambi i recettori CB ed è il responsabile degli effetti psicoattivi della *cannabis* per la sua azione sul recettore CB1; inoltre, il THC agisce anche su altri recettori non CB e su altri target, quali canali ionici ed enzimi con potenziali effetti antidolorifici, anti-nausea, antiemetici, anticinetosici, stimolanti l'appetito e ipotensivi sulla pressione endoculare.

Il CBD manca di psicoattività poiché sembra non legarsi né ai recettori CB1 né ai recettori CB2 in concentrazioni apprezzabili, ma influenza l'attività di altri target, quali canali ionici, recettori ed enzimi con un potenziale effetto antinfiammatorio, analgesico, anti-nausea, antiemetico, antipsicotico, antiischemico, ansiolitico e antiepilettico.

Sulla base delle evidenze scientifiche ad ora disponibili, l'uso medico della *cannabis* non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti

collaterali.

Gli impieghi di *cannabis* ad uso medico riguardano:

- l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali;
- l'analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace;
- l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;
- l'effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;
- l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;
- la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette, che non può essere ottenuta con trattamenti standard.

La *cannabis* FM2 prevista per l'uso terapeutico è costituita da infiorescenze femminili non fecondate, essiccate e macinate contenenti i precursori acidi del delta-9-tetraidrocannabinolo (TDC) corrispondenti ad una percentuale di THC compresa tra il 5 e 18% e ad una percentuale di CBD compresa tra il 7,5 e 12%. Inoltre, sono presenti, in percentuale inferiore all'1%, cannabigerolo, cannabicromene e tetraidrocannabivarina.

Ogni paziente in trattamento può utilizzare *cannabis* FM2 con diverse modalità di assunzione: per via orale, come decotto o per via inalatoria mediante vaporizzatore.

La possibilità di diverse forme di somministrazione rappresenta una delle principali criticità associate all'uso terapeutico della *cannabis*, in quanto le conseguenti variabili di assorbimento e distribuzione nell'organismo non assicurano una somministrazione controllata e stabile di dosi ben definite del prodotto.

Per poter parlare di medicine a base di cannabinoidi o di preparazione ad uso non

terapeutico è quindi necessario avere un preparato standardizzato e caratterizzato analiticamente nei termini di contenuti dei diversi cannabinoidi. Gli effetti sulla salute dipendono infatti dal materiale che viene utilizzato, e i contenuti di THC e CBD possono rappresentare una variabile importante. I rischi per la salute dipendono quindi dalla qualità del prodotto.

Un esempio positivo è rappresentato dal Sativex, il medicinale che soddisfa i requisiti sopra elencati sia per la preparazione, che per la forma farmaceutica (spray sublinguale a dosaggio controllato). Al contrario, la possibilità di utilizzare trinciati provenienti da piante coltivate in casa, non assicurerebbe nessuna di queste garanzie ed esporrebbe il paziente di volta in volta a situazioni diverse con risultati ad alta variabilità in termini di efficacia e di tollerabilità.

Al fine di assicurare la continuità terapeutica ai pazienti in trattamento e la disponibilità del prodotto nazionale, *cannabis* FM2 viene fabbricato secondo le GMP (*Good Manufacturing Practices*).

L'applicazione di tecniche cromatografiche (GC, LC, CE) in combinazione con la spettrometria di massa (MS, MS-MS), che appaiono altamente affidabili, sono dotate di elevata sensibilità e di una specificità tale da permettere di caratterizzare le diverse preparazioni vegetali.

Ovviamente nell'uso medico della *cannabis* si deve sempre tenere conto del rapporto rischio/beneficio, considerando che le principali controindicazioni riguardano:

- adolescenti e giovani adulti a causa di alterazioni mentali che sono maggiori durante il completamento dello sviluppo cerebrale;
- individui con disturbi cardio-polmonari severi in quanto l'uso di *cannabis* può provocare ipotensione, ma anche ipertensione, sincope e tachicardia;
- individui con grave insufficienza epatica, renale e soggetti con epatite C cronica a causa di un aumentato rischio di sviluppare o peggiorare una steatosi epatica;
- individui con una storia personale di disturbi psichiatrici e/o una storia familiare di schizofrenia, in quanto la *cannabis* può provocare crisi psicotiche;

- individui con una storia pregressa di tossicodipendenza e/o abuso di sostanze psicotrope e/o alcol;
- individui con disturbi maniaco depressivi;
- individui in terapia con farmaci ipnotico sedativi, antidepressivi o in generale psicoattivi, in quanto la *cannabis* può generare effetti additivi o sinergici;
- donne che stanno pianificando una gravidanza o sono in gravidanza o in allattamento.

Come già ricordato, la pianta *Cannabis sativa* produce oltre 400 composti chimici, tra cui circa 80 composti non rilevabili in nessun altro tipo di pianta, tra cui cannabinoidi, terpeni e composti fenolici.

Sebbene i profili farmacologici dei cannabinoidi siano stati estensivamente studiati, l'azione health-promoting dei componenti "non psicotropici" ha cominciato a suscitare interesse solo in tempi più recenti. Il più noto è certamente il cannabidiolo che esercita molteplici azioni tramite meccanismi che non sono correlati alla modulazione del sistema degli endocannabinoidi o lo sono solo parzialmente. Il Cannabidiolo esercita azione antiossidante in diversi modelli *in vitro*, riducendo la formazione di biomarcatori di stress ossidativo con efficacia superiore a quella dell'acido ascorbico e del tocoferolo. Il Cannabidiolo riduce l'overespressione di NOX4 e NOX1 (enzimi che generano superossido) e la formazione di MDA, ed aumenta l'espressione di enzimi di fase 2 in diversi modelli sperimentali *in vitro*. Questa azione è dovuta alla capacità, non condivisa dal THC, di modulare la via di traduzione del segnale Keap1-Nrf2-ARE, fondamentale nella regolazione di geni che controllano l'espressione di proteine critiche per la detossificazione ed eliminazione delle ROS e degli elettrofilici, per cui può essere definito come un "Nrf2-pathway activator".

Esercita inoltre azione antinfiammatoria *in vivo*: diminuisce i livelli plasmatici di PGE2 in tessuto della zampa di ratto dopo iniezione di carragenina, diminuisce la produzione di NO mediante modulazione della eNOS e modula, sia a monte sia a valle, la via di segnalazione NF-κB, regolatore centrale della attivazione trascrizionale di geni coinvolti nelle risposte infiammatorie.

L'infiammazione e lo stress ossidativo sono intimamente coinvolti nella eziopatogenesi di molte patologie. Il Cannabidiolo sembrerebbe rappresentare un promettente nutraceutico e/o un punto di partenza per ulteriori sviluppi nutraceutici, in quanto evidenzia azione antiossidante e antinfiammatoria in diverse tipologie di cellule e tessuti, modulando i sistemi redox ed i *pathway* dell'infiammazione. Sulla base di queste evidenze, è già in corso la realizzazione di integratori a base di *cannabis* per aiutare a gestire l'ansia e lo stress e contro l'osteoporosi e l'artrosi.

È stato stimato che l'Europa diventerà un mercato chiave per i prodotti nutraceutici a base di *cannabis*.

Come ben comprensibile, l'uso terapeutico e non della *cannabis* aprirà inoltre nuovi scenari, che riguarderanno la distribuzione territoriale e la filiera produttiva.

Diverse sono le problematiche relative all'uso ricreazionale della *cannabis*. Le recenti notizie sull'apertura di negozi e punti vendita finalizzati all'uso non terapeutico pone le basi per un uso incontrollato e potenzialmente pericoloso, soprattutto per gli adolescenti. Gli effetti sulla salute dipendono dal materiale che viene utilizzato, e i contenuti di THC e CBD possono rappresentare una variabile importante. I rischi per la salute dipendono quindi dalla qualità del prodotto.

I danni associati al consumo di *cannabis*, che rappresenta la sostanza stupefacente più diffusa in Europa, possono avere ripercussioni a livello di popolazione. Una recente analisi internazionale (OMS) ha dimostrato i danni correlati al consumo di *cannabis*, evidenziando che i consumatori regolari e di lungo periodo sono esposti a un rischio due volte maggiore di soffrire di sintomi e disturbi psicotici oltre che a un più elevato rischio di avere problemi respiratori; potrebbero inoltre sviluppare una sindrome da dipendenza. Il consumo regolare di *cannabis* nell'adolescenza è stato associato a un accresciuto rischio di diagnosi di schizofrenia. Inoltre, nel caso in cui l'uso di questa sostanza prosegua anche nell'età adulta, esso è verosimilmente associato a un ritardo intellettuale. Non è escluso tuttavia il ruolo concomitante di condizioni somatiche e psichiche preesistenti e di altri fattori

confondenti, su cui sarebbe interessante concentrare l'attenzione nell'ambito di ulteriori studi.

Alla luce di queste problematiche e in linea con la sua missione, SITOX, di concerto con la Società Italiana di Farmacologia (SIF), si presenta come punto di riferimento scientifico per le tematiche sull'uso terapeutico e non terapeutico della *Cannabis sativa* e manifesta il suo impegno in una campagna di formazione e informazione ai cittadini e ai vari operatori sanitari.

Inoltre, SITOX e SIF hanno di recente sottoscritto un comunicato sulla auspicabile prescrizione appropriata e l'uso corretto della *Cannabis sativa* nelle differenti condizioni morbose, offrendo le proprie competenze su questo tema a beneficio delle Istituzioni, delle altre Società Scientifiche ed Associazioni, della classe medica e dei cittadini/pazienti.

EAPCCT 2017: sensazioni da un Congresso

Azzurra Schicchi

Centro Antiveneni di Pavia, Centro Nazionale di Informazione Tossicologica

La società europea di tossicologia, *European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists* (EAPCCT), è stata fondata nel 1964 con l'obiettivo di accrescere e diffondere le conoscenze in campo tossicologico. Ogni anno viene organizzato il congresso internazionale, appuntamento molto atteso da ogni tossicologo. È in quest'occasione infatti che i tossicologi di tutto il mondo si incontrano e si confrontano condividendo con entusiasmo il proprio lavoro, le novità e prendendo spunto per nuove ricerche e nuovi progetti. Il fine comune di tutti è quello di continuare a sviluppare nuovi approcci diagnostico-terapeutici per un'ottimale gestione del paziente intossicato. Quest'anno a maggio ho avuto l'occasione di partecipare per la prima volta a questo evento che si è tenuto a Basilea. Ogni giorno sono stati approfonditi diversi temi dai maggiori esperti in materia: un'incredibile opportunità didattica, di crescita e di stimolo. Da ormai circa vent'anni anche l'Italia partecipa

attivamente a questo congresso inviando i propri contributi scientifici con feed-back positivi che si traducono nella presentazione orale di alcuni lavori e nell'esposizione e discussione di poster. Inoltre, la società europea di tossicologia, al fine di incoraggiare lo sviluppo di progetti scientifici da parte dei giovani, ha istituito lo "*Young Investigator Award*", premio per il quale concorrono quattro lavori, selezionati dal comitato scientifico tra quelli inviati. Quest'anno all'emozione di assistere per la prima volta al congresso si è unita la responsabilità di presentare uno dei nostri lavori, selezionato come concorrente per l'*Award*. La presentazione era incentrata sulla intossicazione cronica da ciguatossina e sui fattori predisponenti la cronicizzazione della intossicazione. Lo studio innovativo ha permesso di collaborare con studiosi degli aspetti immunogenetici, sottolineando l'importante prospettiva di ricerca in ambito della immuno-tossicologia. La difficoltà più grande per me è stata quella di cercare di trasmettere, in poco tempo, gli anni di lavoro di un gruppo, cercando di avvicinare gli auditori ad un argomento così di nicchia ma che potrebbe costituire un modello di studio per altre patologie. Non è stato il nostro lavoro ad essere eletto vincitore, ma la sensazione più bella è stata la soddisfazione finale, immutata nonostante la mancata vittoria. Ricevere domande, complimenti o semplicemente i sorrisi dei colleghi è stata la ricompensa più vera e la spinta motivazionale ad andare avanti in questa direzione.

Un anno diverso dagli altri per la tossicologia italiana che è stata protagonista anche della *Louis Roche Lecture* con Carlo Locatelli, responsabile del centro in cui lavoro, a cui è stato affidato questo riconoscimento alla carriera. Louise Roche è stato uno dei membri fondatori dell'EAPCCT, professore di medicina forense a Lione, ha lavorato con interesse costruttivo allo sviluppo dei centri antiveneni enfatizzandone l'importanza. Dopo la sua morte nel 1998, l'EAPCCT ha deciso di creare, in memoria del Professor Roche, l'iniziativa della "*Louis Roche Lecture*" invitando ogni anno una delle figure di spicco della tossicologia clinica internazionale ad effettuare una lettura magistrale con argomento di libera scelta. Carlo Locatelli

ha scelto di parlare di Nuove Sostanze Psicoattive, una sfida con la quale ogni giorno ci confrontiamo e che ci coinvolge a 360 gradi. Una sfida diagnostica, clinica e terapeutica che ci obbliga a guardare oltre, cercando di prevedere il futuro o addirittura di anticiparlo. Anticipare il futuro in particolare per noi si traduce nel fare prevenzione, come ha spiegato il Dr. Locatelli, raccontando il lavoro di informazione svolto finora in molti licei, coinvolgendo circa 1.400 studenti. Insomma, quello che dall'esterno potrebbe apparire come un semplice congresso, si è rivelata un'occasione per concretizzare l'importanza di lavorare, quotidianamente, con serietà, impegno e precisione.

SITOX E L'INFORMAZIONE AL CITTADINO

Tramite i propri mezzi di divulgazione scientifica, e in particolare i più recenti come la pagina Facebook, SITOX è vicina ai cittadini nel fornire un'informazione scientifica corretta e utile al fine di evitare allarmismi e dissipare dubbi, ma anche quando si tratta di attirare l'attenzione su argomenti di prevenzione e sanità pubblica.

Riportiamo di seguito uno dei post pubblicati recentemente (settembre 2017) e scritto insieme al CNSAS (Corpo Nazionale Soccorso Alpino e Speleologico; progetto SICURI in MONTAGNA), per mettere in guardia dai pericoli dell'andare per boschi in cerca di funghi.

Allerta funghi: i rischi di essere un "fungiatt"

Sarah Vecchio¹, Elio Guastalli²

¹SITOX (Società Italiana di Tossicologia) e Centro Antiveneni di Pavia, ²CNSAS (Corpo Nazionale Soccorso Alpino e Speleologico; progetto SICURI in MONTAGNA)

È da poco iniziata la stagione di raccolta dei funghi e SITOX (Società Italiana di Tossicologia) e CNSAS (Corpo Nazionale Soccorso Alpino e Speleologico) lanciano insieme l'allerta affinché l'entusiasmo non offuschi la necessaria prudenza. Se in questi giorni si digita la parola "fungiatt" (cercatore

di funghi, fungiolo) su qualsiasi motore di ricerca, quello che appare sembra un bollettino di guerra con decine di dispersi, feriti e morti. E tra non molto, alle incaute vittime del bosco si aggiungeranno le vittime della tavola, intossicati che chiederanno assistenza medica dopo aver consumato l'agognato bottino.

I rischi che si corrono nel bosco

La ricerca dei funghi è una passione meravigliosa che avvicina le persone all'ambiente naturale non disdegnando altri aspetti, quelli culinari, ad esempio, altrettanto gratificanti. Parlare di funghi significa parlare di bosco, spesso di montagna e quindi di terreno difficoltoso; alcuni boschi assumono poi i requisiti propri dell'ambiente ostile. Un bosco impervio può sottoporre il cercatore a notevoli ostacoli di marcia considerando che, di regola, vengono abbandonati i sentieri più comodi per addentrarsi verso zone meno battute e più propizie alla raccolta. Il CNSAS (Corpo Nazionale Soccorso Alpino e Speleologico, risorsa tecnica del Sistema Sanitario di Urgenza ed Emergenza 118) registra ogni anno diverse centinaia di interventi a favore di fungiatt in difficoltà; qualche decina risultano le vittime sull'intero territorio nazionale. Spesso, gli interventi di ricerca e soccorso ai fungiatt si dimostrano particolarmente difficili a partire dall'individuazione precisa della zona dove il fungiatt è disperso. La scivolata va considerata come il pericolo maggiore; non di rado vengono soccorse persone colte da malore, presumibilmente generato da eccessivo affaticamento. I consigli che si possono dare sono pochi, a volte banali ma comunque importanti. Va evitato l'uso di stivali di gomma, anche su terreni apparentemente poco impegnativi, a favore di un buon paio di scarponi da montagna. Spesso i cercatori di funghi si muovono da soli per mantenere segreti i luoghi di raccolta; va ricordato però che, in mancanza di compagni, un piccolo incidente può determinare situazioni difficili da controllare, ad esempio, una banale frattura può irreparabilmente obbligare all'immobilità ed alla conseguente impossibilità di chiamare soccorso. Utile può essere il cellulare anche se sono ancora frequenti le aree "in ombra"

senza campo. Buona regola da non trascurare consiste nel comunicare a familiari o conoscenti il luogo ed il percorso che s'intende seguire, non variarlo, ed avvisare dell'avvenuto rientro. Solo così, in caso di mancato rientro dovuto ad infortunio od altro, ci sarà qualcuno che potrà dare l'allarme, attraverso il numero unico 112 (o 118), per attivare la ricerca del disperso. E se mai ci si smarrisce? Si può perdere il sentiero ma non bisogna mai perdere la testa facendosi prendere dal panico: meglio tornare sui propri passi. In caso di necessità un piccolo zaino ben organizzato sarà utile per far fronte a qualche imprevisto; un piccolo kit di pronto soccorso (cerotto, disinfettante, garza sterile e benda elastica), un coltello multiuso, un maglione, una giacca impermeabile ed antivento, un *telo termico* (foglio leggero di materiale plastico alluminizzato), una pila frontale, cibo e soprattutto bevande di ristoro. Con poco peso sulle spalle si è in grado di risolvere molti problemi. Così, con un po' di consapevolezza, la raccolta dei funghi potrà essere semplicemente una ludica (e gustosa) esperienza libera da rischi eccessivi.

I rischi che si corrono a tavola

Ogni anno i medici dei Centri Antiveneni forniscono consulenza specialistica per migliaia di pazienti che accedono nei Pronto Soccorso di tutta Italia con sintomi di intossicazione dopo aver consumato funghi. Spesso si tratta di accessi di interi nuclei familiari o di intere tavolate di amici, tali da mettere in difficoltà l'organizzazione stessa degli ospedali. I funghi consumati comprendono sia specie commestibili che velenose. Nel primo caso di tratta di intossicazioni causate dall'ingestione di quantità eccessive (in particolare di porcini crudi), di funghi non adeguatamente cotti (chiodini) o preparati (laricini) oppure non in perfette condizioni. Non deve stupire che i pazienti con sintomi conseguenti all'ingestione di funghi commestibili possano arrivare a rappresentare quasi la metà della casistica annuale di un centro antiveneni.

A preoccupare maggiormente sono tuttavia le intossicazioni causate dalla raccolta e dal consumo di funghi velenosi (centinaia di specie), che sono in grado di causare patologie gravi e talvolta letali. E non bisogna commettere l'errore

di pensare solo all'*Amanita phalloides* (il fungo mortale più noto). Per l'ingestione di moltissime specie velenose sono spesso necessari molti giorni di ricovero, anche quando non si arriva al trapianto di fegato, alla dialisi o alla morte. Non si tratta di fare allarmismo, ma di cercare di arginare un fenomeno assurdo che porta le persone a rischiare la propria vita o quella dei propri familiari o amici solo per gustare un piatto di funghi. È incredibile come, anche vomitanti in pronto soccorso e piegati dai dolori addominali, le persone dichiarino ancora al medico di essere "fungaioli esperti". Ovviamente il modo di consumare funghi in sicurezza esiste: raccogliere solo funghi di cui si è assolutamente certi della commestibilità e, nel dubbio, fare ispezionare il proprio raccolto presso gli ispettorati micologici presenti in ogni ASL; ricordare che non esistono metodi "casalinghi" per il riconoscimento di un fungo velenoso (una falsa credenza riguarda l'utilizzo di aglio, argento o prezzemolo che se anneriti o ingialliti dal contatto con il fungo rivelerebbero la sua tossicità); non fidarsi di un riconoscimento effettuato tramite un libro o addirittura una app (i funghi non sono fatti con lo stampino e specie commestibili e velenose possono essere molto simili); non consumare funghi in quantità abbondanti o in pasti ravvicinati. Inoltre donne in gravidanza, anziani e bambini piccoli dovrebbero astenersi dal consumo di funghi raccolti non controllati: lavanda gastrica e trattamenti invasivi in queste categorie possono risultare particolarmente rischiosi da effettuare. Indipendentemente dall'intensità, dalla durata e da quando si manifestano i sintomi (subito o dopo alcune ore), se dopo aver mangiato funghi si sta male bisogna sempre recarsi al pronto soccorso, portando eventuali avanzi del pasto. Cercare di gestire la situazione a casa, assumendo farmaci per ridurre vomito e diarrea, può voler dire rischiare la vita. Insomma il consiglio è: siate umili e "mangiate responsabilmente".

Master di II° livello in “REACH e CLP: gestione delle sostanze chimiche e valutazione del rischio”

L'Università degli Studi di Messina annuncia l'apertura delle iscrizioni al nuovo Master di II livello in “REACH e CLP: gestione delle sostanze chimiche e valutazione del rischio”, dedicato a laureati in ambito tecnico-scientifico. Il Master, organizzato dal Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche, Farmaceutiche ed Ambientali, in collaborazione con Sicindustria Messina, è rivolto sia a neolaureati che a coloro che, operando o intendendo operare in realtà quali università, enti di ricerca, laboratori, studi professionali, società di consulenza, aziende, organi di vigilanza e controllo, enti pubblici o istituzionali, sono interessati ad approfondire le tematiche tecnico giuridiche, legislative ed applicative correlate alla gestione delle sostanze chimiche e alla valutazione del rischio, così come previsto dalle normative nazionali e comunitarie.

Il Master si propone di formare figure professionali con specifiche competenze in tema di:

- Normativa comunitaria e nazionale in materia di sostanze chimiche, rischio e sicurezza.
- Metodologie e procedure per la caratterizzazione delle sostanze chimiche in REACH
- Proprietà tossiche ed ecotossiche delle sostanze chimiche.
- Tecniche computazionali per la stima delle proprietà chimico-fisiche e tossicologiche delle sostanze.
- Procedure per la registrazione delle sostanze chimiche previste da REACH.
- Valutazione dei rischi inerenti la produzione e l'utilizzo delle sostanze chimiche e pericolose (CLP).
- Valutazioni di nuovi materiali e prodotti delle nanotecnologie.
- Strategie di sintesi e produzione di sostanze alternative e/o ecocompatibili.

È strutturato in complessive 1500 ore di didattica così ripartite:

- 306 ore di didattica frontale
- 150 ore di formazione pratica (tirocinio) presso Aziende convenzionati con l'Ateneo
- 75 ore per l'elaborazione di una tesi da presentare al termine del Corso di Studi
- 969 ore di studio personale.

I profili professionali a cui il corso fa riferimento sono nuovi, emergenti: consulenti ambientali privati e tecnici o amministratori pubblici specializzati nell'implementazione del regolamento REACH per supportare le industrie produttrici, gli importatori e gli utilizzatori a valle delle sostanze chimiche ad adeguarsi alla nuova normativa comunitaria in materia di sostanze chimiche

La scadenza per le iscrizioni è fissata al 30 settembre 2017

Il bando è disponibile al link: <http://www.unime.it/it/node/96372>

Tutte le informazioni saranno riportate nella pagina:

<http://www.unime.it/it/dipartimenti/chibiofaram/post-laurea/master>

Siamo lieti di informarvi che dallo scorso anno SITOX è operativa anche sui principali canali social:

Facebook  e Twitter 

Potete seguire le nostre attività su questi canali:

Facebook: <https://www.facebook.com/societa.tossicologia.sitox/>

Twitter: <http://twitter.com/sitoxita>

Vi chiediamo di sostenere le attività di comunicazione di SITOX, mettendo mi piace alla pagina Facebook, seguendo il profilo Twitter e ricondividendo i post che ritenete interessanti per i vostri contatti, in modo da ottenere maggior visibilità per le attività di comunicazione della Società.

SITOX Informa è scaricabile online.

Visita il nostro sito www.sitox.org

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 XX n. 2 - Settembre 2017

Direttore Responsabile: Sarah Vecchio

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

Segreteria Editoriale: Ida Ceserani

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Patrizia Hrelia

Presidente Eletto: Corrado Lodovico Galli

Consiglieri: Isabella Andreini, Primo Botti, Orazio Cantoni, Angelo Moretto, Michele Navarra, Sarah Vecchio

Segretario: Francesca Maffei

Past President: Carlo Alessandro Locatelli

Sede Legale & 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:

RBS Graphic Productions - Torino

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