

## Indice:

- Nanofarmacologia: una nuova frontiera  
*Marco Conte*..... pag. 1
- Inceneritori e impatto sulla salute: focus sui rapporti tra scienza, società e politica  
*Marco Pivato* ..... pag. 4
- BASTA: la necessità di interventi integrati ed *evidence-based* per ridurre il *binge drinking* tra i giovani  
*Carla Cannizzaro, Anna Brancato* ..... pag. 6
- Evento ECM SITOX – Droghe d'abuso: nuove tendenze e problematiche tossicologiche  
*Emanuela Corsini, Daniela Parolaro, Veniero Gambaro, Carlo Locatelli, Giuseppe Bua*..... pag. 8

## Nanofarmacologia: una nuova frontiera

**Marco Conte**

*Centro Antiveleni di Pavia – Centro Nazionale di Informazione Tossicologica  
Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia*

Il termine nanotecnologia è stato coniato nel 1986 dallo scrittore e ricercatore Erik Drexler per definire prodotti artificiali con dimensioni comprese tra 1 e 100 nm. Tale ordine di grandezza fa sì che il comportamento della materia cambi notevolmente, determinando utilizzi nuovi e inesplorati in numerosi ambiti della vita. La nanomedicina si inserisce in tale solco, determinando grandi aspettative in termini di specificità della terapia e della diagnosi. Questo significherebbe arrivare a trattamenti mirati a bersagli biologici specifici, con notevole riduzione degli effetti collaterali; ugualmente l'utilizzo di tali

tecnologie nella diagnostica determinerebbe l'individuazione precoce di processi patologici con conseguente intervento terapeutico e aumento della sopravvivenza. Le categorie delle nanoparticelle (NP) utilizzate in medicina sono fondamentalmente tre: molecole su base lipidica (micelle e liposomi), polimeri e *quantum dots* (Cupaioli *et al.*, 2014).

I liposomi e le micelle hanno un'ottima capacità di attraversamento delle barriere biologiche e come tali possono essere utilizzate in ambito oncologico. I polimeri rappresentano l'altra grande macro categoria di molecole organiche utilizzate in ambito oncologico come vettori di farmaci che possiedono una grande tossicità sistemica quando somministrati allo stato nativo, come le antracicline e i tassani. Infine sul versante inorganico si trovano i quantum dots, piccole sfere metalliche coniugabili con anticorpi o altri sistemi recettoriali, utilizzabili prevalentemente nell'ambito dell'*imaging*. Tuttavia tali applicazioni, che già di per sé rappresentano un importante avanzamento degli standard terapeutici, risultano solo la punta dell'iceberg.

La vera frontiera che potrebbe aprire nuovi orizzonti è rappresentata dai teranostici (Xie *et al.*, 2010). Questo termine sta a definire l'unione di una parte terapeutica e una diagnostica nella stessa molecola, in cui la superficie esterna è costituita da molecole organiche su cui vengono legati anticorpi per il riconoscimento del bersaglio e un cromoforo che permette la corretta identificazione. Il *core* dei teranostici è invece costituito dalla molecola terapeutica che, sotto l'azione di opportuni stimoli fisici (luce, calore, onde meccaniche), viene rilasciata dalla distruzione dell'involucro esterno.

Da quanto esposto finora le potenzialità sono notevoli e vaste. Tuttavia i numeri dei nanofarmaci ci parlano di un quadro leggermente diverso: nel 2016 vi sono circa 20 nanofarmaci approvati in commercio con ulteriori 30 molecole in fase di studio clinico (fase I-III) (Havel, 2016). Quali sono le possibili cause di tale divario tra aspettativa e realtà? La risposta naturalmente riguarda il versante tecnologico, ma anche quello tossicologico e regolatorio.

Per comprendere la tossicologia dei nanofarmaci occorre fare alcune considerazioni sulla loro natura, in cui la componente che riveste il farmaco ha caratteristiche che spesso differiscono dal principio attivo all'interno. In particolare gli aspetti da considerare sono: carica superficiale, idrosolubilità, forma e dimensioni (Kang *et al.*, 2015 e McNeil, 2009).

La dimensione è fondamentale per una NP. Minore è la dimensione tanto più la particella evita la fagocitosi. È importante comprendere che una molecola troppo piccola viene velocemente eliminata con il passaggio nel rene o nel fegato. Inoltre le piccole dimensioni possono determinare la non efficacia dei meccanismi di rimozione e quindi l'accumulo tissutale.

L'idrosolubilità può invece determinarne il rapido riconoscimento da parte del sistema reticolo endoteliale (RES).

La forma nella NP ne influenza la degradazione. In particolare le forme sferica e tubulare tendono ad essere di difficile opsonizzazione, cioè il legame con molecole del complemento e anticorpi, che rende possibile il riconoscimento da parte del RES. Inoltre più le molecole sono ramificate e più il loro metabolismo risulta rallentato.

Infine se il potenziale zeta (ovvero il potenziale generato in seguito alla formazione di un doppio strato elettrico) è elevato può determinarsi una importante reattività superficiale, e quindi citotossicità. Le particelle cariche sono molto più soggette a opsonizzazione di quelle neutre. Inoltre le

particelle cariche positivamente sono molto più soggette a internalizzazione cellulare e ridotta emivita.

Agli aspetti generali appena descritti bisogna aggiungere quelli determinati dai materiali utilizzati e al tipo di molecola.

I polimeri organici tendono a manifestare una citossicità in base alla loro interazione con proteine cellulari quali le protein-chinasi c. Per ovviare a ciò si utilizza un rivestimento a base di polietilen glicole (PEG) che dimostra di essere molto efficace.

I metalli pesanti utilizzati nei *quantum dots* sono stati ampiamente studiati e si è visto in particolare che il selenio si lega ai gruppi sulfidrilici dei mitocondri provocando morte cellulare. Le NP di cadmio oltre all'azione sui mitocondri tendono a provocare, a differenza del cadmio nativo, attivazione di *pattern* infiammatori a lungo termine tramite l'induzione di meccanismi genetici. Le NP d'oro cationiche sono correlate ad interazione con le membrane cellulari cariche negativamente e quindi a modesta tossicità cellulare. Le NP d'argento si legano alla catena respiratoria nei mitocondri inducendo necrosi e apoptosi. Infine le NP ferrose possono accumularsi e produrre specie reattive dell'ossigeno determinando stress ossidativo.

Per quanto riguarda le NP a base di carbonio ne distinguiamo tre tipi: nanotubi a singolo strato (SWCNT), nanotubi a multipli strati (MWCNT) e ossido di grafene (GO). I SWCNT sono meno tossici rispetto ai MWCNT che invece tendono ad accumularsi nelle cellule. Il GO mostra invece gravi alterazioni della coagulazione oltre a granuloma ed edema polmonare quando somministrato per via endovenosa.

Le nanoparticelle su base di silicio possono indurre citotossicità tramite produzione di ROS e deplezione del glutathione ridotto (GSH). Lo stress ossidativo può determinare disfunzione endoteliale e altri sintomi cardiovascolari come bradicardia e tossicità pericardica. Inoltre le NP di silice tendono ad aggregarsi ed a legare le proteine cellulari

determinando così arresto della crescita e della replicazione cellulare.

La grande variabilità finora descritta, con NP costituite da numerosi componenti (agenti terapeutici, diagnostici, anticorpi, agenti di rivestimento, etc.) porta necessariamente a rendere lo studio della tossicologia delle NP un campo in continuo aggiornamento. Il principale organo regolatorio in questo ambito è rappresentato dal *National Characterization Laboratory* (NCL) del *National Institute of Health* (NIH). Tale istituzione, fondata nel 2004, ha esaminato più di 250 NP destinate all'utilizzo clinico e ha stabilito un vademecum per cercare di indirizzare gli studi nel settore (Crist *et al.*, 2013):

1. Valutare sterilità e contaminazione con endotossine prima delle indagini immunologiche o degli studi *in vivo*. Considerato che molte nanoparticelle possono interferire con il test LAL (*Limulus amoebocyte lysate*), normalmente usato per la rilevazione delle endotossine, assicurarsi di eseguire tutti i controlli del caso nel valutare la concentrazione di endotossine.

2. Caratterizzare sempre una nanoparticella, anche in condizioni biologiche. Mai considerare le specifiche tecniche di un costruttore come verità assolute.

3. Considerare il comportamento biologico di ogni componente utilizzato nei processi di produzione e purificazione. Se un reagente non biologicamente compatibile deve essere usato durante la sintesi o la purificazione, sviluppare un test appropriato e valutare la sua presenza dopo il processo di rimozione.

4. Verificare la biocompatibilità di tutti i componenti, compresi i componenti non-farmacologicamente attivi (API) che vengono utilizzati nelle nanoparticelle. Utilizzare componenti non tossici o più biocompatibili se disponibili.

5. Valutare differenze tra i diversi lotti di farmaco in una fase iniziale dei test tossicologici. Se le differenze tra lotti non sono indagati, i risultati dei test potrebbero

essere erronei e fuorvianti.

6. Cercare un test adeguato per valutare la stabilità delle nanoparticelle in condizioni biologiche.

7. Valutare il tasso di rilascio del farmaco da parte della NP prima di eseguire una sperimentazione animale. I test *in vitro* possono avere valore predittivo, ma i loro risultati non sono sempre correlabili con gli effetti *in vivo*. Eseguire uno studio *in vivo* di piccole dimensioni per monitorare la stabilità della NP e il tasso di rilascio del farmaco dalla NP è auspicabile per evitare sprechi di tempo e denaro.

Come ultimo punto da prendere in considerazione, oltre all'aspetto scientifico e regolatorio, vi è quello economico. Attualmente nel campo dell'oncologia la realizzazione di un farmaco è un processo che dura in media 7 anni con costi stimati di 1 miliardo di dollari (Adams *et al.*, 2007). Questi numeri già di per sé importanti vanno messi in relazione con il processo per cui nelle NP le componenti terapeutiche sono presenti e interagiscono tra di loro. Gli sforzi necessari per valutare la farmacocinetica e la sicurezza delle NP hanno spinto le grandi case farmaceutiche a non puntare per ora decisamente in questa direzione, il cui potenziale di ricavi secondo analisti del settore si aggira intorno ai 4,5 miliardi di dollari (Agarwal, 2012).

Molto ancora vi è da compiere prima che le tecnologie descritte in questo articolo diventino i nuovi standard. Tuttavia la mole di dati a disposizione dei produttori e dei regolatori è cresciuta esponenzialmente negli ultimi 10 anni, per cui vi sono numerosi elementi che fanno sperare che quella che è la ricerca attuale diventi la tecnologia del futuro.

### **Bibliografia**

Adams CP, Brantner VV. Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars? *Health Aff (Millwood)*. 2006 Mar-Apr; 25(2): 420-8.

Agarwal A. Do companion diagnostics make economic sense for drug developers? *N Biotechnol*. 2012 Sep 15; 29(6): 695-708.

Crist RM, Grossman JH, Patri AK, Stern ST, Dobrovolskaia MA, Adiseshiaiah PP, Clogston JD, McNeil SE. Common pitfalls in nanotechnology: lessons learned from NCI's Nanotechnology Characterization Laboratory. *Integr Biol (Camb)*. 2013 Jan; 5(1): 66-73.

Cupaioli FA, Zucca FA, Boraschi D, Zecca L. Engineered nanoparticles. How brain friendly is this new guest? *Prog Neurobiol*. 2014 Aug-Sep; 119-120: 20-38.

Havel HA. Where Are the Nanodrugs? An Industry Perspective on Development of Drug Products Containing Nanomaterials. *AAPS J*. 2016 Nov; 18(6): 1351-1353.

Kang H, Mintri S, Menon AV, Lee HY, Choi HS, Kim J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of theranostic nanoparticles. *Nanoscale*. 2015 Dec 7; 7(45): 18848-62.

McNeil SE. Nanoparticle therapeutics: a personal perspective. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2009 May-Jun; 1(3): 264-71.

Xie J, Lee S, Chen X. Nanoparticle-based theranostic agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010 Aug 30; 62(11): 1064-79.

## **Inceneritori e impatto sulla salute: focus sui rapporti tra scienza, società e politica**

**Marco Pivato**

Area Comunicazione SIF

Già a metà novembre l'Agenzia europea per l'ambiente (Eea) lanciava l'allarme: serve una trasformazione radicale della nostra produzione e riduzione delle emissioni inquinanti. Sempre l'Eea segnalava 467mila morti premature all'anno causate, in Europa, proprio dallo smog. Nonostante - veniva ancora segnalato dall'Agenzia - la qualità dell'aria in Europa stia migliorando, l'inquinamento atmosferico resta il principale fattore ambientale di rischio per la salute umana ed abbassa la qualità della vita. Quello che

la cronaca chiama molto generalmente "smog" o "inquinamento" è costituito da una lunga serie di sostanze nocive emesse però da fonti molto eterogenee, come dal traffico automobilistico e dei trasporti pubblici, fino ai sottoprodotti delle aziende che realizzano sintesi chimiche e dalla gestione ed eliminazione dei rifiuti della popolazione, urbani e speciali. Nell'ambito di uno sguardo più ampio, ancora in campo ecotossicologico, ci si interroga come, in generale, la gestione dei rifiuti ed il loro smaltimento possano contribuire al fosco e funesto quadro presentato dall'Agenzia europea per l'ambiente. E proprio su questo punto la Società Italiana di Tossicologia - venerdì 25 novembre - ha imbastito, ospite dell'Ordine dei Medici di Firenze, una tavola rotonda di esperti dai principali Atenei Italiani per analizzare il ruolo di termovalorizzatori e, più in generale, l'impatto che lo smaltimento dei rifiuti possa avere sull'ambiente.

Va innanzitutto precisato - segnalano i relatori - che negli anni l'evoluzione che ha portato all'abbandono delle più nocive discariche in favore degli inceneritori ha contribuito ampiamente alla riduzione della circolazione di tossici nell'ambiente. Ciò nonostante persiste in Europa ancora il ricorso alla prima soluzione. Così anche l'Italia sceglie, purtroppo, spesso ancora la discarica; ugualmente accade, soprattutto, in Paesi come Grecia, Cipro, Spagna, Malta e Paesi dell'ex blocco sovietico. Cosa invece che non avviene spostandoci a Nord del continente. Tra i Paesi che inceneriscono e/o termovalorizzano ed anche riciclano di più, compaiono Austria, Danimarca, Germania, Olanda, Lussemburgo, Svezia e Svizzera. A questo punto, provato il diverso e fondamentale impatto tra discarica e inceneritori sulla salute pubblica, per avere un quadro più organico, va tenuto conto dei motivi della prevalenza dell'una e dell'altra soluzione. In primis esistono ragioni economiche

e di arretratezza che lasciano preferire la discarica al più costoso inceneritore; tuttavia, non va dimenticato che la prevalenza di quest'ultimo, in quanto anche soluzione più moderna, ha ragioni legate giocoforza all'innovazione tecnologica e ai suoi fisiologici tempi. Un altro importante elemento – viene ancora segnalato dal *panel* di esperti – lo costituisce lo spazio: nazioni a suolo ridotto (sempre che le condizioni lo permettano) preferiscono senz'altro l'inceneritore, mentre Paesi più grandi cedono più facilmente alla costruzione di discariche. Va compreso – ed è questo il cuore del confronto di Firenze – se, e in quale misura, vi siano correlazioni importanti tra inceneritori e salute pubblica. Per ora, anche i dati in possesso dell'Organizzazione Mondiale della Sanità non sono in grado di individuare correlazioni significative.

Come evoluzione dell'inceneritore, il termovalorizzatore è in grado di utilizzare l'energia prodotta dalla combustione per un riutilizzo per la produzione di energia elettrica o come vettore di calore, ad esempio per il teleriscaldamento. Tuttavia anche tale circolo virtuoso non esime dal tornare alla problematica principale: l'impatto tossicologico. Problematica non soltanto di livello scientifico, ma anche sociale o molto spesso politico. Nel tempo, e ancora tutt'oggi, i principali sospetti in merito a tale impatto riguardano correlazioni, in primis, tra inquinanti atmosferici derivanti dal trattamento dei rifiuti e affezioni respiratorie, disturbi al ciclo riproduttivo e tumori. Gli inquinanti emessi dagli inceneritori esplicherebbero i loro effetti nocivi sulla salute delle popolazioni residenti in prossimità degli impianti o perché vengono inalati, o per contatto cutaneo, o perché, ricadendo, inquinano il territorio e quindi i prodotti dell'agricoltura e della zootecnia, penetrando nella catena alimentare. Questo è il caso in particolare delle diossine. Proprio queste fanno parte

degli inquinanti organici da impianti di incenerimento, come i policlorobifenili (PCB) e gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA), tutti quanti persistenti nell'ambiente assieme ai composti organici volatili (VOC). A questi va aggiunta la frazione inorganica, prodotta dalla combustione incompleta: silicati, ceneri, fuliggine, elementi metallici e loro ossidi e sali (come mercurio e altri metalli con elevata pressione di vapore). Cosa dovremmo pensare di fronte a queste evidenze?

Senz'altro la considerazione più razionale ed anche banale è questa: o accettiamo la presenza dei tossici di cui sopra, oppure accettiamo di non smaltire più i rifiuti. A una lettura della cronaca, nemmeno troppo tra le righe, si evince che la posizione dei movimenti ambientalisti evita questa considerazione, traducibile altrimenti in "rischio zero esiste solo a esposizione zero". Piuttosto gli attivisti si concentrano su slogan che poco hanno di scientifico, e questo atteggiamento non passa inosservato alla politica, che cavalca quel diffuso sentimento di mal di pancia, cercando la sua conversione in consenso. Non è tuttavia giustificabile un terrorismo fatto di messaggi non basati su dati scientifici. Senz'altro la tecnologia dei termovalorizzatori è una tecnologia molto nuova e, come tale, ha bisogno di un monitoraggio conoscitivo che evolva le nostre conoscenze, al momento molto prudenti e non foriere di allarmi, ma comunque basate sullo studio razionale. Permane infine una domanda, questa certamente da valutare nel tempo dovuto: è possibile che atmosfera, acque e catena alimentare, in un periodo storico post-industriale di lungo corso come quello presente, siano ormai in grado di esporre la popolazione a un livello di rischio, per così dire, "imprescindibile"? E che questo rischio, più o meno alto, produca effetti sulla popolazione – che vive in zone anche lontane da termovalorizzatori – tali da non riuscire a distinguere ormai più l'impatto

della gestione dei rifiuti dall'impatto dovuto ai riadeguati standard di inquinamento post-industriale?

## **BASTA: la necessità di interventi integrati ed evidence-based per ridurre il binge drinking tra i giovani**

**Carla Cannizzaro e Anna Brancato**  
*Dipartimento Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo*

L'uso di alcol e droghe tra i giovani è un fenomeno molto diffuso e che sta assumendo dei connotati sempre più preoccupanti per via di un allarmante processo di normalizzazione. Infatti, se nel passato chi faceva uso di sostanze all'interno di una classe di scuola superiore era considerato un soggetto "deviante", oggi ciò succede sempre meno e sul web spopolano foto e video delle serate alcoliche tra giovani e giovanissimi. Le ragioni che li spingono a bere sono generalmente "positive", quali la voglia di enfatizzare il divertimento e il piacere di stare insieme, e l'essere brilli o euforici è considerato uno stato ottimale per godere della compagnia degli amici. Il quadro è tuttavia composito e a volte emerge la ricerca di uno stato di ubriachezza per motivi anche più profondi e sintomatici di disagio: il bere per allontanare lo stress della giornata e per rispondere alle attese sociali o a situazioni di stress personale, e la necessità, più o meno subita, di conformarsi allo stile di vita dei coetanei. I più giovani iniziano a sperimentare i propri limiti, ricercando l'ubriachezza attraverso modelli di consumo pericolosi come il "binge drinking", definito, dal *National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism* americano, come il consumo di 5 (4 per

le donne) o più bevande alcoliche in un intervallo di tempo di 2 ore. Secondo la più recente rilevazione del consumo di sostanze tra i giovani (studio ESPAD - *European School Survey Project on Alcohol and other Drugs* - 2015), uno studente europeo su tre (35%) ha praticato *binge drinking* nell'ultimo mese. Il dato italiano si attesta sugli stessi valori (34%) e il trend dal 1995 al 2015 non mostra flessioni, nonostante si riportino una generale tendenza alla diminuzione del consumo di alcol tra gli adolescenti.

I giovani *binge-drinkers* sono in una posizione ad elevato rischio. Infatti gli studi clinici e preclinici sulle potenziali conseguenze a lungo termine dell'esposizione all'alcol in età adolescenziale concordano nell'individuare nel consumo precoce di alcol e negli alti tassi di *binge drinking* durante l'adolescenza (gli anni del liceo e dell'università) due fattori chiave per il conferimento di un'alta vulnerabilità all'abuso di alcol e allo sviluppo di alcolismo in età adulta. Ciò è in linea con il crescente riconoscimento delle trasformazioni evolutive nel cervello durante l'adolescenza, che rappresenta una finestra temporale di alta vulnerabilità agli effetti neurotossici legati al consumo di alcol e sostanze. Le strutture cerebrali, infatti, a quell'età, e fino a 22-25 anni, sono in piena maturazione: le sinapsi eccitatorie vanno incontro a *pruning* e ad una cospicua riduzione del volume di materia grigia a livello della corteccia. Sono invece *in fieri* i processi di sviluppo assonale e di mielinizzazione delle connessioni tra aree cerebrali, che risultano in un incremento nella velocità della trasmissione elettrica e, quindi, nel flusso di informazioni, tra aree cerebrali fondamentali per lo sviluppo intellettuale, cognitivo ed emotivo.

Questi processi di maturazione sono età- e sesso-dipendenti, e si verificano in diverse regioni del cervello in tempi diversi. Le innovative tecnologie di *imaging* cerebrale mostrano infatti che durante l'adolescenza

le aree limbiche sottocorticali, critiche per la risposta agli stimoli motivazionali, gratificanti ed emotivi, sono particolarmente sensibili all'attivazione da parte di stimoli emozionali e di sostanze di abuso; le regioni prefrontali, invece, che forniscono il controllo cognitivo del comportamento, sono tra le ultime a subire un rimodellamento verso i processi neurali e di connettività funzionale propri dell'età adulta (Spear, 2015; Smith *et al.*, 2015).

Ciò costituisce l'affascinante base neurobiologica delle grandi potenzialità di sviluppo del cervello degli adolescenti, ma al contempo li espone ad una forte vulnerabilità, sia sul piano emotivo e relazionale, sia sul piano degli effetti neurotossici dell'alcol.

Per tali ragioni è necessario un maggiore impegno per la comprensione degli effetti del *binge drinking* in età adolescenziale e per l'attuazione di interventi precoci sui giovani, sia a livello di prevenzione primaria (con interventi nelle scuole, nei luoghi di aggregazione, coinvolgendo le famiglie e le associazioni che operano nel settore), sia di prevenzione secondaria su chi ha avuto già un primo contatto con le sostanze. L'integrazione tra ricerca e prevenzione sarà il focus del progetto traslazionale che abbiamo proposto per l'Università degli Studi di Palermo "BASTA - *Binging on Alcohol and Social sTress in Adolescence: a translational research in Sicily*" che esplorerà la relazione tra *binge drinking* e le risposte neurobiologiche e neurofunzionali allo stress sociale nei giovani. La ricerca verrà finanziata dalla Fondazione Europea per la Ricerca sull'Alcol (ERAB) e farà ricorso a indagini di *neuroimaging* e a modelli sperimentali innovativi per esplorare come il *binge drinking* in adolescenza possa influire sulla capacità dei ragazzi di far fronte alle sfide proprie della loro età, rappresentate principalmente dallo stress psicosociale. Il progetto nasce dalla nostra recente esperienza in azioni volte a prevenire

l'abuso di sostanze e di danni droga e alcol-correlati in Sicilia. In particolare, i dati del progetto "Generazione Indipendente", sulla riduzione del consumo di alcol e di droghe tra gli adolescenti, e del progetto "Se Sballo Mi Impallo", per il contrasto di alcol e dell'uso di droghe alla guida, dimostrano che l'abuso di alcol e sostanze è molto diffuso tra i giovani siciliani, ma mancano studi che informino sulle caratteristiche e le dimensioni del fenomeno.

Un altro settore che merita ulteriori approfondimenti è la valutazione della misura in cui l'esposizione prenatale ad alcol, o ad altre droghe come la *cannabis*, e l'esposizione a fattori di stress prenatale o durante il periodo postnatale precoce alterino lo sviluppo neurale e possano promuovere l'inizio precoce del consumo di alcol, esacerbare il consumo eccessivo e il *binge drinking* e intensificare le conseguenze di tale esposizione. A tal proposito dati recenti dal nostro laboratorio di Neuropsicofarmacologia dimostrano che il *binge drinking* è in grado di indurre un fenotipo comportamentale depressivo e anedonico nei ratti di sesso femminile, e ha conseguenze più dannose per le cure materne rispetto ai modelli di consumo alcolico tradizionali (Brancato *et al.*, 2016).

Gli studi sul *binge drinking* sono imprescindibili e potrebbero rivelarsi critici per la pianificazione di interventi di informazione e di prevenzione *evidence-based* sugli effetti di alcol e sostanze d'abuso degli adolescenti. L'uso di alcol eccessivo tra gli adolescenti è spesso visto come inevitabile e quasi un rito di passaggio. La diffusione dei dati di ricerca, relativi alle conseguenze neurali, comportamentali e cognitive età-specifiche, conseguenti al *binge drinking*, può fortemente contribuire a modificare questa accettazione. In particolare la comunicazione tra pari può portare ad una consapevolezza vera da parte dei giovani che, insieme ad interventi specifici nelle comunità, nelle scuole e nelle

famiglie, potrebbe ritardare in modo efficace l'approccio all'alcol e promuovere modelli di consumo moderato e consapevole tra i giovani.

#### **Bibliografia**

ESPAD Report 2015 - Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs - European Monitoring Centre on Drugs and Drug Addiction, 2016 © doi: 10.2810/86718.

Spear LP. Adolescent alcohol exposure: Are there separable vulnerable periods within adolescence? *Physiol Behav.* 2015 Sep 1; 148: 122-30.

Smith KW, Gierski F, Andre J, Dowell NG, Cercignani M, Naassila M, Duka T. Altered white matter integrity in whole brain and segments of corpus callosum, in young social drinkers with binge drinking pattern. *Addict Biol.* 2015 Dec 21. doi: 10.1111/adb.12332.

Brancato A, Plescia F, Lavanco G, Cavallaro A, Cannizzaro C. Continuous and Intermittent Alcohol Free-Choice from Pre-gestational Time to Lactation: Focus on Drinking Trajectories and Maternal Behavior. *Front Behav Neurosci.* 2016 Mar 3; 10:31.

## **Evento ECM SITOX - Droghe d'abuso: nuove tendenze e problematiche tossicologiche**

**Emanuela Corsini<sup>1</sup>, Daniela Parolaro<sup>2</sup>,  
Veniero Gambaro<sup>3</sup>, Carlo Locatelli<sup>4</sup>,  
Giuseppe Bua<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; <sup>2</sup>Università degli Studi dell'Insubria, Fondazione Zardi Gori; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano; <sup>4</sup>Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia; <sup>5</sup>Guardia di Finanza di Ippona.

*"...Quanto patrimonio umano va perduto nella città a causa dell'abuso di droghe, quanto è grande lo spreco di intelligenze, di fantasia, di salute..."*

**Isabella Rossi Fedrigotti,**

*Corriere della Sera, 13 Novembre 2016*

La tematica è stata scelta per la sua rilevanza: le droghe d'abuso rappresentano un problema di estrema attualità in tutte le società moderne. Nella promozione di interventi di prevenzione, controllo e cura è necessario conoscere le nuove tendenze in termini di consumi, di tecniche analitiche da applicare e dei loro effetti sulla salute. La giornata di studio ha voluto approfondire le sfide e le problematiche associate al narcotraffico e all'uso delle nuove droghe d'abuso.

L'evento si è svolto il 28 settembre 2016 presso il Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari dell'Università degli Studi di Milano.

Grazie al contributo della Fondazione Zardi-Gori, il corso è stato offerto gratuitamente e ha visto la partecipazione di 50 persone (numero massimo ammesso per l'evento), provenienti principalmente dalla regione Lombardia, ma anche da Emilia Romagna, Friuli Venezia-Giulia, Liguria e Lazio. La Fondazione Zardi-Gori ([www.fondazionezardigori.com](http://www.fondazionezardigori.com)) è un centro di studio, ricerca e sperimentazione, che opera dall'anno 2000 nell'ambito della tossicodipendenza, e l'attività formativa rientra tra le sue attività.

Il corso ha visto la partecipazione come docenti della Prof.ssa Daniela Parolaro - Università degli Studi dell'Insubria (Varese), Fondazione Zardi-Gori (Milano); del Prof. Veniero Gambaro, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano (Milano); del Prof. Carlo Alessandro Locatelli - Centro Antiveneni, Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Istituti Clinici Scientifici Maugeri (Pavia); e del Comandante Giuseppe Bua - Guardia

di Finanza di Malpensa. Ogni intervento è stato seguito da una vivace discussione, a dimostrazione dell'interesse negli argomenti trattati. Dal questionario di gradimento si evince inoltre che il corso è risultato estremamente gradito: più del 70% dei partecipanti ha giudicato ottimo l'evento. Di seguito vengono riportati i riassunti di alcuni degli interventi scritti dai relatori stessi.

*Droghe d'abuso: dalla farmacologia alla tossicologia.*

Il prezioso carico trasportato (liquefare la cocaina in bottiglie di rum, occultare sostanza in intercapedini di manufatti in legno, all'interno di risme di carta per fotocopiatrici o stampanti, di candele, di alimentari perfettamente riconfezionati o di ingranaggi meccanici, solo per citare i casi più significativi).

Le nuove sostanze psicoattive (NPS) comprendono un gruppo eterogeneo di sostanze in rapida evoluzione vendute negli *smart shop* e in internet come alternative "sicure" alle droghe tradizionali. La diversa struttura chimica rispetto alle droghe tradizionali permette di evadere i controlli esercitati dalle autorità di sorveglianza sulle droghe. La loro diffusione appare in costante crescita a partire dal 1970 con una continua introduzione di nuove molecole. In realtà le nuove sostanze psicoattive sono estremamente pericolose soprattutto se assunte insieme all'alcool o ad altre droghe. L'agenzia europea di sorveglianza stima che negli ultimi 5 anni in 9 stati europei circa il 10% dei ricoveri al pronto soccorso era legato all'uso delle nuove sostanze psicoattive, in particolare catinoni e cannabinoidi sintetici. Dal punto di vista chimico le NPS possono essere classificate in diverse classi: fenetilamine, amfetamine, catinoni sintetici, piperazine, pipradroli piperidine, aminoindani benzofurani e triptamine. Ad esse va poi aggiunto il gruppo dei cannabinoidi sintetici. Gli stimolanti

agiscono tipicamente inibendo il trasporto della dopamina e della noradrenalina (pipradroli, il provalerone ed i catinoni sintetici), mentre le amfetamine e i catinoni metamamfetamino-simili inducono il rilascio di queste monoamine, la categoria delle sostanze entactogene agisce prevalentemente favorendo il rilascio di serotonina (fenilpiperazine, aminoindani amfetamine, para-sostituite, and MDMA-like catinoni), infine gli allucinogeni sono agonisti diretti del recettore serotonergico 5HT<sub>2A</sub> (triptamine, fenilettilamine allucinogene). Non possiamo poi non considerare la classe dei cannabinoidi sintetici (*spice drugs*), un gruppo a sé che contiene molecole di sintesi, molto più attive del principio attivo della *cannabis*, il tetraidrocannabinolo, sia sul recettore CB<sub>1</sub> che sul CB<sub>2</sub>, spesso vendute in internet disperse su substrati vegetali e con false indicazioni (es. sali da bagno, incensi ecc.). I cannabinoidi sintetici, a differenza del THC, vengono degradati nel nostro organismo a metaboliti a loro volta ancora attivi aggravandone quindi la pericolosità. Independentemente dalla classe chimica di appartenenza, le nuove sostanze psicoattive condividono le seguenti proprietà: sono tutte molto potenti, sono altamente tossiche per il sistema nervoso centrale, ma possono danneggiare anche altri organi come il cuore ed i reni, ne esistono molte con diverse strutture chimiche in continua evoluzione e sono difficili da individuare, facilmente acquistabili sul web dietro falso nome, in molti stati europei non sono considerate illegali, spesso il mercato è in mano alla malavita. Il loro uso può provocare tossicità diverse a seconda della categoria considerata. Ad esempio le droghe serotonergiche (entactogene e allucinogene) possono provocare sindrome serotonergica acuta, ipertermia, convulsioni ed iponatremia. Le droghe dopaminergiche danno *addiction* e la tossicità acuta comprende una eccitazione prolungata con insonnia, agitazione e

psicosi. I cannabinoidi sintetici possono provocare agitazione, ansia, paranoia ed ipertensione e più raramente infarto del miocardio, patologie renali.

*Le nuove sfide nell'analisi chimico-tossicologica.*

Per una corretta applicazione delle sanzioni penali o amministrative previste dalla vigente normativa, i reperti di stupefacenti sequestrati sono di regola sottoposti ad una verifica attraverso analisi di laboratorio. Scopo di tali indagini è quello di condurre non solo al riconoscimento della natura e della composizione del campione, ma anche, qualora si identifichino in esso stupefacenti inclusi nelle Tabelle di Legge, ad una attenta valutazione delle quantità. Il dato riferito al dosaggio si configura particolarmente importante in relazione al fatto che il sistema delle sanzioni, per quello che concerne la gradualità della pena, è pur sempre collegato alla quantità di stupefacente sequestrata. Va tuttavia sottolineato che, ai fini dell'accertamento della natura penale o amministrativa dell'illecito, acquista importanza non solo la determinazione della quantità di principio attivo, ma anche l'apprezzamento di altri elementi quali il confezionamento frazionato della droga e il peso lordo complessivo ("modalità di presentazione"), e anche il possesso eventuale di attrezzi tipici per la preparazione di dosi trasportabili (bustine, bilancine, ecc.) e di sostanze da taglio. Riguardo all'analisi degli stupefacenti valgono le usuali modalità di comportamento, ad iniziare dalla determinazione iniziale del peso del reperto, per arrivare alla determinazione qualitativa della sostanza. Tale determinazione oggi comporta l'utilizzazione di sistemi tecnologicamente avanzati che deve essere particolarmente attenta in relazione al fatto che l'operazione si configura come un atto non rinnovabile, procedendo per le successive analisi di norma attraverso saggi distruttivi che

provocano il consumo e la dissoluzione irreversibile di una parte della sostanza. I campioni sequestrati di produzione illecita si presentano sotto differenti forme, spesso il materiale ha l'aspetto di polveri variamente colorate (ad esempio "droghe da strada" contenenti eroina, cocaina, amfetamine, ecc.) o anche di capsule o compresse, (ad esempio ecstasy e omologhi) raramente di preparati in forma liquida. Nella maggior parte dei casi si ha anche fare con miscele di sostanze che non presentano elementi che permettano una preliminare identificazione. Pertanto si dovrà procedere a sottoporre il campione a saggi preliminari che in genere si articolano in "spot tests" o "colours tests" con valore indicativo ma non specifico. I saggi di identificazione proseguono poi attraverso l'applicazione di tecniche come la Cromatografia su Strato Sottile (TLC), proseguendo con altre tecniche per lo più cromatografiche utilizzate per il rilievo quali-quantitativo. È comunque opportuno che si effettui più di una metodica per l'identificazione. Tenendo presente la Convenzione esistente fra il Laboratorio e la Procura della Repubblica di Busto Arsizio si ha la possibilità di esaminare tutto il materiale sequestrato dalla Guardia di Finanza presso l'aeroporto della Malpensa, che di per sé rappresenta motivi di osservazione e di applicazione analitica estremamente interessanti, considerando le fantasiose modalità ricercate per superare i controlli doganali. Ma ormai si è affacciato e sta prosperando un mondo del tutto nuovo e in continua espansione, quello scaturito da ordinazioni dirette per via internet da svariati soggetti e che transita come pacco postale contenente le più svariate sostanze, soprattutto cannabinoidi e catinoni sintetici, inserite nelle Tabelle delle sostanze stupefacenti. In questi casi risulta di particolare importanza 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 differenziare sostanze con strutture chimiche analoghe ed individuare strutture molecolari non accessibili attraverso i comuni standard in commercio. Queste ultime sono quelle che maggiormente determinano ogni giorno una nuova sfida nell'analisi chimico-tossicologica.

*I numeri del narcotraffico e nuove tendenze.*

L'intervento ha riguardato la gestione ed il coordinamento del dispositivo repressivo attuato nel teatro operativo del Gruppo della Guardia di Finanza di Malpensa e delle fasi di indagine successive al sequestro di sostanza stupefacente anche di tipo sintetico.

Dopo una disamina dei dati relativi ai quantitativi di stupefacente sequestrati nell'arco temporale 2010-2015 e dei provvedimenti che l'A.G. ha inteso assumere a seguito degli stessi, è stato brevemente illustrato il profilo tipo del corriere di narcotici, con specifico riferimento alla sua provenienza. Particolare risalto, in

tale ambito, è stato dato al fenomeno dei cosiddetti *ovulatori*.

A dimostrazione del significativo salto di qualità operato sia dai narcotrafficcanti che da chi, come i militari del Gruppo, impegna costantemente le proprie risorse professionali ed umane al contrasto di questo pericoloso fenomeno, di cui appare superfluo in questa sede sottolineare le ripercussioni sul tessuto sociale del nostro Paese, è quindi seguito un rapido escursus sulle raffinate tecniche di occultamento adottate nel vano tentativo di bypassare i controlli: sono state mostrate foto dei più significativi espedienti messi in atto dai corrieri per tentare di introdurre sulle piazze di spaccio proliferanti in tutto il territorio nazionale il prezioso carico trasportato (liquefare la cocaina in bottiglie di rum, occultare sostanza in intercapedini di manufatti in legno, all'interno di risme di carta per fotocopiatrici o stampanti, di candele, di alimentari perfettamente riconfezionati o di ingranaggi meccanici, solo per citare i casi più significativi).

**Interventi**

**Prof. Daniela Parolaro**

*Cosa è cambiato nel vocabolario delle droghe: le nuove sostanze psicoattive*

**Prof. Veniero Gambaro**

*Le nuove sfide nell'analisi chimico-tossicologica*

**Prof. Carlo Locatelli**

*Esperienza dei Centri Antiveleni*

**Colonnello Giuseppe Bua**

*I numeri del narcotraffico e nuove tendenze*



# Antidotes in Depth 2017

## Pavia, 20-22 settembre 2017

Si ringrazia per il contributo non condizionato



Seguici su Facebook  e Twitter 

SITOX Informa è scaricabile online.  
Visita il nostro sito [www.sitox.org](http://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 XIX n. 3 - Dicembre 2016

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](mailto: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