

## Saluto del Presidente

Marina Marinovich

Cari Soci tutti, qualche breve parola di saluto. È stato quasi inevitabile, dopo un lungo percorso nella Tossicologia e nella Società Italiana di Tossicologia, diventarne il Presidente. Di questo ringrazio tutti. Desidero anche congratularmi e ringraziare gli altri membri del Consiglio Direttivo che con me condivideranno questo viaggio: il Vice Presidente Carlo Locatelli (al quale fra tre anni passerà il testimone), il Segretario/Tesoriere Giuseppe Malinverno, gli altri membri, Gioacchino Calapai, Giorgio Cantelli Forti, Corrado Galli, Patrizia Hrelia, Maura Lodovici, Emanuela Testai, Aurelia Tubaro. Grazie per la disponibilità già dimostrata e l'impegno che, sono sicura, dimostrerete. Voglio anche ringraziare chi nel Direttivo non è o non è più, ma

ancora mette a disposizione della Società le proprie competenze, le proprie energie e a volte, ahimè, anche il tempo libero. Quindi grazie Prof. Chiesara, Prof.ssa Restani, Dott.ssa Ceserani.

Permettetemi anche un piccolo susulto da "quote rosa": nel numero sterminato di Associazioni e Società Scientifiche italiane siamo fra le poche (meno del 10%) ad avere un Presidente donna, benché le donne siano ampiamente presenti nel campo della ricerca e della formazione. Spero che questo sia un esempio.

Le attività svolte di recente da SITOX sono riportate di seguito in questo numero della rivista. Le attività future ci vedranno coinvolti soprattutto su due temi: il riconoscimento della figura del tossicologo in ambito professionale e lo sti-

molo a livello degli enti coinvolti ad attuare piani di finanziamento nazionali su temi di ricerca tossicologica.

La richiesta di competenze tossicologiche è sempre più pressante: compito di SITOX è sicuramente agire da trait d'union fra i soggetti preposti alla formazione (le Università e i centri di ricerca) e gli enti privati e pubblici che necessitano di tossicologi, fungendo al tempo stesso da garante della qualità della preparazione tossicologica. Ricordo a tutti che a tal fine SITOX ha, da anni, approntato RENTIC, cioè il registro dei tossicologi italiani "certificati", un formidabile strumento a cui attingere quando si è in cerca di competenze tossicologiche specifiche.

Credo anche che il rapporto con i nostri sponsors (senza i quali le atti-

### INDICE

<b>Saluto del Presidente</b> Marina Marinovich	1	<b>Rischio da farmaci</b> Maria Enrica Fracasso	9	<b>Tavola rotonda: i centri antiveleni nei sistemi sanitari nazionale e regionali dopo l'accordo Stato-Regioni del 28/02/2008</b> Giuseppe Bacis	12
<b>Relazione sulla "5<sup>th</sup> Annual REACH Conference", Bruxelles, 27-28 Novembre 2008</b> Carmela Fimognari	2	<b>Simposio sulla tossicità d'organo nelle intossicazioni acute</b> Valentina Galli	9	<b>Effetti cardiovascolari acuti nelle intossicazioni ed efficacia degli Antidoti</b> Daria Osti e Roberto Zoppellari	13
<b>XV Congresso della Società Italiana di Tossicologia Verona, 19-22 Gennaio 2009</b> Maria Enrica Fracasso	4	<b>Farmacogenetica e Tossicogenetica tra scienza e società</b> Diego Fornasari	11	<b>Tossicologia, medicina del lavoro e igiene industriale: tre approcci a confronto</b> Maurizio Manno	15
<b>Simposio congiunto SITOR-SITOX sugli interferenti endocrini</b> Sabrina Tait e Alberto Mantovani	5	<b>Lettura Plenaria: "Il ruolo della ricerca clinica nello sviluppo delle conoscenze in Tossicologia", Prof. Frédéric J. Baud</b> Giuseppe Bacis	12	<b>Rinnovo delle cariche sociali della Società Italiana di Tossicologia</b>	15
<b>Tossine Algali</b> Aurelia Tubaro	7				

vità della Società sarebbero molte (meno e molto più faticose) possa migliorare e che SITOX possa veramente fungere da supporto scientifico, informativo e formativo per queste aziende ed essere il primo interlocutore a cui si rivolgono di fronte a problematiche tossicologiche.

Altrettanto prioritario per la Società sarà rivitalizzare i contatti con gli enti che a livello locale si occupano attivamente di tossicologia: ASL, ARPA, Assessorati, Province...

Infine, un compito anche per i soci: una Società scientifica vive soprattutto di partecipazione: non esitate ad indicare iniziative in cui vorreste

vedere la Società coinvolta e a proporre voi stessi.

Vi lascio alla lettura di questo numero di Sitox Informa, particolarmente ricco, con una sola considerazione: siamo la terza società tossicologica d'Europa per numerosità ed operosità – dimostriamolo! ■

## Relazione sulla "5<sup>th</sup> Annual Reach Conference", Bruxelles, 27-28 Novembre 2008

Carmela Fimognari  
Università di Bologna

La conferenza ha rappresentato un evento indubbiamente interessante ed un'occasione di confronto col mondo industriale europeo ed extra-europeo. In tal senso, il primo dato da segnalare è che io ero in assoluto l'unica rappresentante del mondo accademico. Ciò, unitamente al numero volutamente contenuto di iscritti, mi ha consentito di interagire in modo amichevole con alcuni partecipanti anche durante le pause pranzo o caffè.

In generale, tutte le presentazioni sono state piuttosto interessanti e la loro sequenza ben strutturata.

Geert Dancet, Direttore Esecutivo di ECHA, ha fornito alcuni dati sul numero di sostanze pre-registrate ad otto giorni dalla data di scadenza fissata per la pre-registrazione. ECHA ha ricevuto domande di pre-registrazione da più di 35.000 aziende e da aziende di tutti i 27 Stati Membri; il numero di imprese richiedenti è drasticamente aumentato negli ultimi mesi previsti per la pre-registrazione (circa 800 domande/settimana in settembre, circa 1500/settimana in ottobre, più di 5.000 domande/settimana in novembre). La politica seguita dalle diverse aziende è stata molto diversa. In particolare, solo alcune hanno deciso di pre-registrare tutte

le sostanze prodotte.

Sulla base dei dati presentati, ECHA ha al momento identificato 15 sostanze SVHC (Substances of Very High Concern for authorisation), un numero nettamente inferiore rispetto a quanto ci si aspettava.

Le maggiori critiche rivolte a Dancet nella sua veste di Direttore Esecutivo di ECHA hanno riguardato il fatto che il sito di ECHA, e quindi anche le linee guida per la pre-registrazione, non è multilingue e richiede una perfetta conoscenza dell'inglese. Inoltre, molte aziende hanno sollevato il problema dell'importanza del numero di pre-registrazione, assegnato ad ogni sostanza pre-registrata. Si è chiarito che il numero di pre-registrazione deve essere accuratamente conservato ai fini di un'eventuale ispezione. Una problematica sollevata dallo stesso Dancet riguarda il fatto che lo stesso composto, se pre-registrato da aziende diverse, può avere diversi numeri di pre-registrazione e ciò creerà non poca confusione per quelle aziende che comprano la stessa sostanza da aziende diverse. Particolarmente stimolante è stata la presentazione dell'esperienza di due Stati Membri, Regno Unito e Svezia, nell'implementazione del

REACH. Il Direttore Generale dell'Agenzia per le Sostanze Chimiche svedese, Ethel Forsberg, ha sottolineato che il REACH help-desk svedese è operativo già da un anno. Nonostante ciò, il numero di quesiti giunti all'attenzione dell'help-desk è sensibilmente incrementato a partire da settembre 2008, in vista ovviamente della scadenza prossima per la pre-registrazione. L'help-desk è risultato di considerevole utilità soprattutto per le piccole imprese; le aziende più grandi hanno, invece, fatto riferimento soprattutto alle organizzazioni di settore. I quesiti più comuni e talvolta più complessi riguardavano il tipo di sostanza da registrare e l'identificazione del ruolo di una determinata azienda in catene di distribuzione particolarmente complicate e lunghe. L'Agenzia svedese si aspetta comunque che non siano poche le aziende che hanno mancato la fase di pre-registrazione.

Un altro punto sottolineato da Forsberg è la necessità di una stretta cooperazione tra le agenzie dei vari Stati Membri, al fine di assicurare, tramite ECHA, un forum di discussione che consenta l'implementazione del REACH nei vari Stati, anche in considerazione del fatto

che molti Paesi extra-europei, quali ad esempio la California, stanno modificando l'attuale normativa sulle sostanze chimiche proprio in funzione del Regolamento REACH.

Le previsioni per il futuro sono preoccupanti soprattutto nell'ottica della fase registrativa ed autorizzativa. È ipotizzabile che le difficoltà maggiori per le aziende si presenteranno nella predizione e definizione degli scenari espositivi, che costituiscono una parte rilevante dei dossier di registrazione.

La mole di lavoro delle Agenzie per le Sostanze Chimiche dei vari Stati Membri è indubbiamente rilevante. A titolo d'esempio, l'Agenzia svedese ha al suo interno 200 impiegati con competenze di tipo tossicologico, ecotossicologico, legale, ispettivo.

Un'esperienza simile è stata riportata anche da Mike Potts dell'UK REACH Competent Authority. Potts ha evidenziato che il Regno Unito ha addirittura predisposto delle campagne via radio per informare e sensibilizzare le aziende sul Regolamento REACH, oltre a 4 conferenze nazionali nel periodo settembre-ottobre 2007 e 29 eventi regionali nel periodo novembre 2007-maggio 2008. Nonostante tutto ciò, durante i 6 eventi organizzati tra luglio e settembre 2008 e finalizzati esclusivamente ad informare sulla fase di pre-registrazione, non sono stati pochi i rappresentanti di aziende che chiedevano "What is REACH?".

Potts ha sottolineato con giusto orgoglio che l'help-desk del Regno Unito ha ricevuto all'incirca 1.200 quesiti/mese, il 99% dei quali ha ricevuto risposta in 3 giorni.

Particolarmente incoraggiante è stato l'intervento di Leo Haazen, esperto di CEFIC (European Chemical Industry Council), soprattutto in ambito farmaceutico. Haazen ha indirizzato la sua presentazione soprattutto alla definizione degli scenari espositivi ed ha fornito alcuni spunti interessanti sulle modalità di costruzione di un cor-

retto scenario espositivo. Uno scenario espositivo deve permettere la stima dell'esposizione attraverso la descrizione dei determinanti espositivi, cioè i parametri che modulano il livello d'esposizione. Esso rappresenta inoltre lo strumento attraverso cui comunicare all'utilizzatore finale le modalità di impiego di un determinato composto chimico, al fine di controllarne o limitarne il rischio.

CEFIC ha sviluppato un modello, predisposto su tabulati Excel, che integra i diversi scenari espositivi per la definizione dello scenario espositivo finale, che deve tener conto di tutti gli impieghi del composto in oggetto e, quindi, di tutti i potenziali soggetti esposti nell'ambito della *supply chain*. Il modello è costruito con menu a tendina, da cui è possibile scegliere il settore industriale di interesse, e consta di parti che devono essere compilate dal produttore e/o importatore e parti che devono essere compilate dall'utilizzatore a valle.

Uno degli obiettivi del REACH è senz'altro la graduale eliminazione delle SVHC e la loro sostituzione con sostanze più sicure. A questo riguardo, un esempio è venuto dall'esperienza della BASF, che ha dovuto identificare e sviluppare delle alternative ad alcuni ftalati, il cui uso è stato vietato nei giocattoli e negli articoli di puericultura. Il progetto ha previsto la selezione di alcuni candidati, che sono stati sottoposti ad accurato screening tossicologico. BASF ha, quindi, sviluppato un nuovo plastificante, Hexamoll, che non presenta problematiche di tipo ambientale, non è reprotossico e cancerogeno, non ha potenziale di bioaccumulo. Si ipotizza che la strategia di BASF dovrà essere seguita da tutte quelle aziende che si vedranno costrette, nel caso di uso ristretto o non autorizzato di una loro sostanza, alla sua sostituzione con candidati caratterizzati da profilo tossicologico più favorevole.

Un punto cruciale del REACH è il principio OSOR (One Substance

One Registration), che crea la necessità per le aziende che producono e/o importano la stessa sostanza di istituire dei consorzi con l'obiettivo di condividere i dati disponibili. Ciò è stato opportunamente enfatizzato da due esperti dello studio legale McKenna Long & Aldridge. Ursula Schliessner ha sottolineato che le aziende possiedono in genere numerosi dati chimico-fisici. Più carenti, e alcune volte piuttosto datate, sono le informazioni tossicologiche in possesso dell'azienda. Di conseguenza, sono proprio queste a dover essere condivise, anche per ottemperare ad un'altra richiesta del REACH, che è quella di ridurre al minimo i test tossicologici sull'animale. I consorzi non devono però violare le norme della libera concorrenza con la creazione di accordi cartello e richiedono, quindi, l'intervento di esperti di diritto della concorrenza. Al momento, sembra che perfino la DG Competition della Commissione Europea non sia pronta a gestire una tale problematica.

Un aspetto di particolare rilevanza nella formazione di un consorzio è quello economico, ed in particolare l'entità della condivisione delle spese in base alle quote di mercato. Un consorzio è in linea di massima costituito da produttori europei, importatori, "only representatives" (per produttori non europei), utilizzatori a valle come membri associati con diritti limitati. È possibile ipotizzare che questi ultimi saranno coinvolti solo nella condivisione dei costi amministrativi, anche se una generalizzazione risulta in questo contesto non praticabile e la strategia del case-by-case risulta al momento l'unica applicabile.

Inoltre, è stato messo in evidenza che i produttori di una sostanza per un uso particolare potrebbero non riuscire ad entrare in un consorzio, di cui faranno parte i produttori di quella stessa sostanza che viene utilizzata per usi condivisi da più aziende.

Tutte queste problematiche rendono il processo di creazione di un

consorzio abbastanza complesso e lungo, fino a coprire dai 3 ai 5 mesi. Dopo gennaio 2009, ECHA pubblicherà la lista dei pre-registranti. Tutti i produttori/importatori devono pre-registrare o registrare le sostanze che producono e tutti i produttori/importatori della stessa sostanza diventeranno membri dello stesso "Substance Information Exchange Forum". Ciò dovrebbe facilitare la creazione dei consorzi e, quindi, in prospettiva la sottomissione di un unico dossier di registrazione.

Una domanda che è necessario porsi, come ha giustamente fatto rilevare Erwin Tomschik, Austrian Federation of Chemical Industry, riguarda l'impatto del REACH sulle piccole e medie imprese (SME), soprattutto nel caso in cui una sostanza sia pre-registrata da un'unica SME. Le SME sovente non hanno esperti al loro interno in grado di conoscere quali siano i dati fondamentali per la sottomissione di un dossier di registrazione eventualmente carenti o addirittura man-

canti. Data poi la tipologia di piccola o media impresa, i costi per la registrazione dovrebbero essere ben definiti già prima della registrazione, in modo da poter fissare un margine di profitto che giustifichi la registrazione stessa.

Prima di concludere, un discorso distinto va fatto per quanto riguarda l'impatto del REACH sull'industria nanotecnologica, come sottolineato da John Roberts, Department of Environment, Food and Rural Affairs del Regno Unito. Le nanoparticelle hanno visto negli ultimi anni un rapidissimo sviluppo in quanto dotate di nuove funzionalità che possono offrire innumerevoli benefici. Allo stesso tempo però possono essere associate allo sviluppo di rischi non ancora ben definiti. Ad esempio, le nanoparticelle sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e raggiungere siti critici, quali il tessuto nervoso, o evocare alterazioni peculiari a livello dei tratti più profondi dell'apparato respiratorio. Dal punto di vista tossicologico, è già noto

che, anche se si tratta della stessa sostanza, nel momento in cui essa viene formulata come nanoparticella andrebbe valutata e poi classificata ed etichettata a parte. Tuttavia, i nanomateriali non rientrano al momento nel Regolamento REACH. Esso, infatti, prevede la registrazione di tutte le sostanze prodotte o importate nel territorio dell'Unione Europea in quantità pari o superiore ad una tonnellata all'anno. Questa soglia dovrebbe essere rivista, perché molti nanomateriali non raggiungono tale soglia di produzione e si rischia rimangano esclusi dal Regolamento.

Un altro punto scientificamente importante per una corretta gestione dei nanomateriali nell'ottica REACH riguarda le metodologie sperimentali disponibili, che potrebbero non consentire una completa caratterizzazione del rischio tossicologico associato al loro utilizzo. ■

## XV Congresso della Società Italiana di Tossicologia Verona, 19-22 Gennaio 2009

Maria Enrica Fracasso  
Università di Verona

Il XV Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia si è tenuto dal 19 al 22 di gennaio 2009, per la prima volta a Verona, e si è svolto presso il Centro Congressi del Policlinico "G. B. Rossi".

L'evento, organizzato da Maria Enrica Fracasso con la preziosa collaborazione del Comitato Scientifico, del fattivo contributo del Comitato Organizzatore Locale e dall'insostituibile presenza della Dr.ssa Ida Ceserani, ha richiamato la partecipazione di un folto numero (circa 500) di ricercatori appartenenti alle molteplici aree disciplinari, mediche, biologiche, chimiche ed ambientali che coprono i nume-

rosi aspetti della tossicologia.

Le tematiche che sono state trattate nel corso delle varie sessioni hanno una importante valenza, non solo da un punto di vista tecnico-scientifico, ma anche di ricaduta sugli operatori e sull'opinione pubblica. Nel corso delle quattro giornate sono stati presentati i dati derivati dal costante impegno dei più importanti ricercatori italiani, ma anche stranieri, che operano e svolgono studi nell'ambito dei vari aspetti della tossicologia. Il programma si è articolato e caratterizzato da sessioni plenarie, sessioni parallele, sessioni poster, comunicazioni orali e tavole rotonde. Queste sono state imposta-

te, oltre che al naturale scambio dei risultati derivanti dalla continua e assidua ricerca in campo tossicologico, anche al trasferimento delle nuove conoscenze nei vari settori per permettere anche ai "media" di recepire e riferire in modo corretto i concetti essenziali della sicurezza d'uso dei prodotti ad alta evoluzione tecnologica. Questo obiettivo è stato raggiunto considerando l'ampio interesse manifestato dai media in ambito locale e nazionale. Gli annunci del Congresso e degli interventi sono stati infatti inseriti nella home page dell'Ateneo nella sezione "Convegni e Seminari", quindi i quotidiani "Arena" ed il "Corriere

della Sera”, inserto di Verona, hanno riferito in due giornate i lavori del Congresso ritenuti più salienti. Grande risalto è stato anche dato dalla televisione locale “Tele Arena”, che ha sottolineato l’importanza dell’evento.

All’apertura dei lavori del Congresso sono giunti i saluti da parte del Sottosegretario della Salute, On. Francesca Martini, e dell’Assessore Regionale alla Sanità, Ing. Sandro Sandri, i quali, vista l’importanza degli argomenti trattati come la sicurezza alimentare, gli stili di vita (abuso di alcol, fumo e sostanze stupefacenti), inquinamento ambientale e rischio da farmaci, solo per citare quelli che maggiormente hanno una ricaduta sociale ed economica, hanno voluto portare i loro auguri di buon lavoro e successo per l’iniziativa. Successivamente è intervenuto il Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia, Prof. Michele Tansella, che, dopo aver dato il benvenuto ai partecipanti, ha ricordato i suoi lontani trascorsi in campo farmacologico ed ha sottolineato il ruolo interdisciplinare della tossicologia. Il Prof. Giorgio Cantelli Forti, Presidente della Società Italiana di Tossicologia, dopo aver ringraziato i presenti per la loro partecipazione, ha ricordato gli anni trascorsi all’Università di Verona, allora sede distaccata di Padova, presso l’Istituto di Farmacologia. Il Prof. Achille Caputi, Presidente della Società Italiana di Farmacologia, portando i saluti della Società, ha evidenziato come questi incontri siano un’importante occasione di approfondimento tra le tematiche associate alla farmacologia e tossicologia.

Nel corso delle quattro giornate si sono tenuti 15 Simposi, 6 Tavole Rotonde, 10 Sessioni di Comunicazioni Orali, 2 Sessioni Poster, 1 Lettura Magistrale, 2 Letture Plenarie. L’apertura dei lavori congressuali è stata preceduta dalla prestigiosa Lecture tenuta dalla Dott.ssa L. Suter-Dick (Basilea) che ha affrontato l’applicazione e le problematiche delle tecnologie innovative in

vitro ed in vivo nella tossicogenomica (“Omics in predictive toxicology”); grande interesse ha riscosso la lettura magistrale tenuta dal Prof. Cesare Montecucco (Padova) che ha illustrato brillantemente il ruolo delle tossine botuliniche fra tossicologia e farmacologia, così come il Prof. F. Baud (Parigi) che ha riferito sull’importanza del ruolo della ricerca clinica nello sviluppo delle conoscenze in tossicologia.

L’apertura dei lavori congressuali è stata preceduta da una giornata dedicata ad un Simposio Satellite che ha affrontato le problematiche associate ai metodi alternativi rispetto alla tradizionale sperimentazione animale e le prospettive future della ricerca tossicologica in vitro.

Nell’ambito del Congresso sono stati trattati numerosi aspetti correlati al miglioramento della qualità della vita, con particolare riguardo per quanto concerne il controllo e la prevenzione degli agenti chimici di interesse ambientale ed industriale anche dal punto di vista genotossico; grande attenzione è stata data riguardo gli additivi, integratori e residui alimentari (diossine, polichlorobifenili, ftalati), anche in riferimento al rischio genotossico da xenobiotici - inquinamento e la percezione pubblica al rischio, e sono state presentate attente considerazioni e criteri di valutazione della sicurezza alimentare degli OGM. Sono stati approfonditi e discussi gli aspetti critici nell’utilizzo dei prodotti contenenti sostanze naturali di origine vegetale e riferite le nuove conoscenze acquisite riguardo la dieta e la chemioprevenzione. Quest’ultimo è un campo di ricerca particolarmente attivo e trasversale, ripreso da diverse sessioni, in quanto sempre maggiori evidenze epidemiologiche e sperimentali hanno dimostrato che specifici prodotti assunti con la dieta e/o stili di vita adeguati possano prevenire l’insorgenza di malattie cardiovascolari e tumorali. Una mattinata è stata dedicata ai Centri Antiveneni nei Sistemi Sanitari Nazionale e Regio-

nali, dopo il recente accordo Stato-Regioni. Un simposio è stato anche dedicato alle sempre attuali, e in continuo sviluppo, conoscenze dei meccanismi neurobiologici e neurotossicologici delle sostanze d’abuso, con particolare attenzione all’impatto sanitario e sociale delle vecchie e nuove tipologie di consumo, dal tabacco, nel contesto della nuova ricerca tossicologica, alle Smart Drugs. Le problematiche legate alla tossicità ed al meccanismo d’azione delle biotossine algali sono state ampiamente discusse in uno specifico Simposio. Al Simposio “Rischio da farmaci” sono stati presentati nuovi ed interessanti dati riguardo il rischio di tossicità indotta da farmaci, così come nella valutazioni sull’utilizzo delle nuove frontiere terapeutiche quali la farmacogenetica. In chiusura dei lavori grande partecipazione ha registrato il Simposio “Terapie avanzate e prodotti biologici: nuovi approcci per la valutazione della qualità e sicurezza”; particolare interesse per l’argomento trattato ha suscitato il Simposio satellite di tossicologia clinica “Effetti cardiovascolari acuti nelle intossicazioni ed efficacia degli antidoti”.

I numerosi riscontri che abbiamo ricevuto durante e dopo il congresso ci fanno pensare che l’organizzazione sia stata all’altezza dell’importanza dell’incontro scientifico, che in questa occasione ha voluto riunire studiosi che operano nell’ambito dei diversi campi della tossicologia.

Durante l’assemblea della SITOX sono state rinnovate le cariche della Società, e sono risultati eletti: Presidente Prof. Marina Marinovich, Presidente – eletto Dr. Carlo Locatelli; Consiglieri: Proff. Gioacchino Calapai, Corrado Galli, Patrizia Hrelia, Maura Lodovici, Giuseppe Malinverno, Emanuela Testai, Aurelia Tubaro. Past President: Prof. Giorgio Cantelli Forti.



# Simposio Congiunto SITOR- SITOX sugli interferenti endocrini

Sabrina Tait e Alberto Mantovani  
Istituto Superiore di Sanità

In occasione del XV Congresso Nazionale della SITOX tenutosi a Verona dal 19 al 22 Gennaio 2009, si è svolto un simposio congiunto con la Società Italiana di Tossicologia della Riproduzione (SITOR, <http://www.sitor.it>) sul tema in continua evoluzione degli Interferenti Endocrini (IE). L'importanza del problema IE sta nella necessità di creare un collegamento fra ricerca ed attività di prevenzione, considerando sia l'elevata diffusione nell'ambiente e nelle catene alimentari, sia i dati oramai numerosi, ma anche spesso frammentari e controversi, sugli effetti a medio e lungo termine, compresi quelli transgenerazionali. Gli interventi, nonché il dibattito scaturito in seno al simposio, sono idealmente divisibili in due aree: I) risultati scientifici riguardanti gli effetti sulla salute e la valutazione del rischio; II) punti critici che necessitano un riesame al fine di ottimizzare la valutazione del rischio di queste sostanze.

## *Effetti sulla salute*

La diminuzione della fertilità nella popolazione generale è un tema di grande attualità che ogni tanto cattura l'attenzione dei media con "titoli" a caratteri cubitali, per cadere nell'oblio il giorno dopo. Al di là dei facili allarmismi, è indubbio che nel corso degli ultimi 50 anni si stia verificando un aumento dei problemi andrologici, soprattutto per quanto riguarda infertilità, tumori testicolari e anomalie congenite dell'apparato riproduttivo: un complesso di problemi (c.d. sindrome da disgenesia testicolare) di cui la diffusa esposizione ad IE nelle prime fasi della vita può essere un fattore di rischio importante. Per quanto meno oggetto di "allarmi", crescono anche le evidenze su un

aumento di problemi ginecologici (ad es., endometriosi, abortività ricorrente) e sul possibile ruolo di IE. Durante il simposio, due studi hanno permesso di mettere a confronto l'approccio sperimentale e l'approccio epidemiologico agli effetti di IE sulla riproduzione femminile. La sperimentazione *in vivo* ha valutato l'impatto dell'esposizione al mancozeb, un fungicida con effetti tireostatici, sulla qualità ed integrità degli ovociti di topo (Sandra Cecconi, Università dell'Aquila). Lo studio di monitoraggio biologico è stato effettuato su un gruppo di donne che utilizzavano la procreazione medicalmente assistita; con l'obiettivo di misurare la possibile presenza di PCB nel fluido follicolare (Gianmario Tiboni, Università di Chieti e Pescara), sono stati riscontrati livelli di esposizione paragonabili a quelli sierici. In entrambi gli studi, benché i meccanismi delle sostanze in esame fossero diversi, si è osservata una minore capacità di fecondazione. Tali risultati pongono l'attenzione sui fenomeni di esposizione diffusa a più sostanze, che potrebbero contribuire ad amplificare effetti dovuti all'azione di singoli composti.

L'esposizione durante la gravidanza e nelle prime fasi dell'infanzia è un altro aspetto di grande importanza che può coinvolgere anche il programming neuroendocrino. Gemma Calamandrei (Istituto Superiore di Sanità) ha riassunto alcuni risultati recentemente ottenuti in collaborazione col nostro gruppo, relativi a studi di esposizione prenatale e/o neonatale all'organofosfato clorpirifos nel topo. Le alterazioni comportamentali osservate nei topi svezzati ed adulti sono correlate alla modulazione dei livelli di ossitocina e vasopressina nell'ipotalamo; inol-

tre sono state riscontrate alterazioni dei livelli degli ormoni tiroidei. Gli effetti neuroendocrini sono stati osservati anche in animali adulti esposti durante lo sviluppo a dosi di clorpirifos che non alteravano i livelli di acetilcolinesterasi cerebrali; inoltre, l'effetto era più marcato nei maschi, evidenziando una differente vulnerabilità legata al genere. La ricerca su effetti e meccanismi deve portare all'aggiornamento di approcci e metodi per la valutazione del rischio. Un ambito fondamentale è la sicurezza alimentare, dove l'obiettivo è indagare sia i possibili rischi legati a singoli IE, sia le miscele di IE, soprattutto con possibili effetti additivi, nonché le possibili interazioni fra IE e matrici alimentari, anche per un eventuale effetto protettivo di specifici nutrienti. Nel campo della sicurezza alimentare sono stati presentati dal nostro gruppo i risultati preliminari relativi a due progetti europei (6° Programma quadro) in cui le due facce "contaminazione/matrici" sono in primo piano. Il progetto AQUAMAX ([www.aquamaxip.eu](http://www.aquamaxip.eu)) si propone di valutare il rischio per i consumatori derivante dalla contaminazione dei mangimi usati in acquacoltura da parte di IE persistenti (PCB, diossine, ritardanti di fiamma bromurati). L'obiettivo è proporre nuove formulazioni alternative che garantiscano una maggiore sicurezza per il consumatore, mantenendo intatto il benefico apporto nutrizionale dell'alimento ittico. I risultati preliminari su topine in fase pre-e peripuberale hanno evidenziato la vulnerabilità dell'organismo in questa fase di sviluppo, in particolare riguardo al sistema immunitario e la tiroide; questo era osservabile anche a livelli di esposizione vicini al limite superiore di

assunzione umana, nonché anche per i ritardanti di fiamma bromurati, tuttora non considerati nei piani di monitoraggio per gli alimenti. Nell'ambito del network di eccellenza CASCADE ([www.cascade-net.org](http://www.cascade-net.org)), il Workpackage 19 intende valutare se negli alimenti per l'infanzia e nel pane sia riscontrabile un'azione a livello endocrino dovuta ad interazione con i principali recettori nucleari. Lo studio sugli alimenti per l'infanzia ha indagato quattro IE modello (bisfenolo A, il fitoestrogeno genisteina, TCDD e il fungicida Vinclozolin) a concentrazioni realistiche e tre tipi di formule (latte, soia, ipoallergenico), riguardo alla capacità di modulare l'espressione genica in linee cellulari umane rappresentative dell'apparato digerente (fegato e colon): i primi dati, il cui significato va approfondito, mostrano che le formule possono produrre effetti paragonabili a quelli di alcuni IE modello. Nell'altro studio condotto nell'ambito di CASCADE il pane arricchito di semi di lino, sospettato di essere una fonte di cadmio (un metallo pesante indicato come IE), è stato valutato in comparazione con il pane bianco per il potenziale antiossidante mediante utilizzo di biosensore enzimatico (superossido dismutasi): il potere antiossidante del pane con semi di lino è risultato, contrariamente alle aspettative, superiore a quello del pane bianco, suggerendo che l'eventuale esposizione a cadmio può essere controbilanciata da altre componenti alimentari. I dati presentati dal nostro gruppo riflettono come l'analisi delle matrici tal quali, in comparazione all'azione dei possibili contaminanti, sia importante per la valutazione integrata dei rischi tossicologici e dei benefici nutrizionali dell'alimento in toto.

### **Punti critici di discussione**

Durante la discussione ed i diversi interventi, è emerso come la definizione di "Endocrine Disrupters" possa essere riduttiva e/o imprecisa per diverse sostanze tradizionalmente indicate come IE in quanto,

con l'accumularsi delle evidenze sperimentali, se ne sta determinando una più vasta capacità di interferire a diversi livelli e con eterogenei effetti pleiotropici. Un esempio sono alcuni ftalati, capaci di modulare l'attività endocrina, ma anche il metabolismo dei lipidi e di altre sostanze endogene ed esogene, attraverso l'interazione coi recettori nucleari PPARs e PXR; nel dibattito, abbiamo ricordato come in qualche incontro europeo sia stato proposto di utilizzare in questi e simili casi il termine di "Signal Disrupters". Un altro esempio, discusso in dettaglio nell'intervento di Claudio Minoia, è il bisfenolo A, ampiamente noto come SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*): per questa sostanza, la letteratura internazionale ha recentemente riportato effetti mediati non solo dall'interazione con i recettori nucleari estrogeni, ER $\alpha$  ed ER $\beta$ , ma anche legati all'azione antagonista del recettore androgeno AR e dei recettori tiroidei, TR $\alpha$  e TR $\beta$ , nonché mediante la capacità di legare anche il recettore estrogeno affine ERR $\gamma$  ed il recettore arilico AhR. Studi recenti hanno inoltre dimostrato ulteriori possibili meccanismi a carico del BPA implicanti i neurotrasmettitori, lo stress ossidativo e la risposta immunitaria. La spettro d'azione si esplicherebbe quindi in diversi organi bersaglio, con conseguenze che potrebbero andare ben al di là degli effetti sullo sviluppo riproduttivo tipici di uno "xenoestrogeno".

Una ulteriore problematica è legata ai livelli di esposizione reale nella popolazione generale agli IE e ai valori di riferimento, stabiliti o non ancora fissati. Claudio Minoia ha presentato un pannello di parametri secondo cui la determinazione analitica delle sostanze tal quali o dei rispettivi metaboliti non può prescindere dai distinti valori di riferimento di diversi gruppi di popolazione. Non può essere definito, quindi, un valore di riferimento univoco e valido per tutti, ma bisogna elaborare una griglia che tenga conto, in primo luogo, dell'età e del genere, e che inoltre valuti il rilievo

di altri fattori potenzialmente significativi, per i riflessi sui livelli di esposizione individuali, di dose interna e di dose efficace: etnia, abitudini alimentari, stili di vita (ad es., il fumo) ed anche genetici. Benché la via principale di esposizione sia l'alimentazione, non si può escludere, per molte delle sostanze in esame, che altre vie contribuiscano in maniera rilevante, ad esempio per il bisfenolo A l'ambiente indoor ed i prodotti di consumo.

Ai fini della valutazione del rischio, un serio fattore di incertezza sono le relazioni dose-risposta osservate in studi sperimentali per diversi IE, tra cui ancora il bisfenolo A, che non sempre seguono andamenti monotoni. La controversa questione degli effetti di modulazione endocrina alle "basse dosi", cioè a dosi inferiori a quelle di un *apparente* NOAEL, infatti, potrebbe implicare una rivalutazione sia di livelli definiti in ambito regolatorio (ad es., TDI), sia di valori di riferimento per il monitoraggio biologico. Per il momento si tratta di un complesso di studi piuttosto limitato e con risultati anche discordanti; tuttavia la possibilità che, ad es., un recettore nucleare sia un bersaglio suscettibile anche a dosi molto basse di un IE in specifiche fasi dello sviluppo, merita certamente ulteriore attenzione. L'applicazione dei moderni approcci di tossicogenomica, accoppiato all'uso di opportuni biomarcatori, potrebbe contribuire ad evidenziare meccanismi qualitativamente diversi che si verificano alternativamente a diversi livelli di dosi, nonché *pathways* in cui possono verificarsi interazioni fra specifici IE e fattori (ad es., alimentari o genetici) che modulano la suscettibilità individuale.

Una conclusione generale? Questa: il simposio SITOX-SITOR ha evidenziato gli IE come un argomento prioritario su cui sviluppare un approccio di *prevenzione traslazionale* ("from bench/mechanism to risk assessment"), per la cui piena attuazione è indispensabile identificare le principali incertezze e lacune conoscitive.

# TOSSINE ALGALI

Aurelia Tubaro  
Università di Trieste

Nell'ambito del XV Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia, tenutosi a Verona dal 19 al 22 gennaio 2009, si è tenuto, per la prima volta, un simposio sulle biotossine algali. In tale occasione, sono state analizzate le problematiche legate alle proliferazioni, anche nei nostri mari, di microalghe del genere *Ostreopsis* e gli aspetti analitici, biochimici, tossicologici ed epidemiologici delle tossine prodotte, quali la palitossina ed i suoi analoghi.

Il simposio, comprendente cinque letture plenarie seguite da una discussione finale, è iniziato con l'intervento della Dott.ssa M. G. Giacobbe del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) di Messina, che ha introdotto i problemi emergenti legati alla proliferazione di microalghe del genere *Ostreopsis*, soprattutto dal punto di vista ambientale. La Dott.ssa Giacobbe ha inoltre sottolineato l'importanza di avere un network di monitoraggio su scala nazionale, per ottimizzare l'uso delle conoscenze del fenomeno e la gestione dei rischi sanitari, ecologici ed economici che esso comporta.

La Prof.ssa P. Ciminiello dell'Università di Napoli ha presentato i recenti risultati sugli studi analitici e strutturali dei campioni di fitoplancton raccolti nel Mar Ligure nell'estate 2005, in coincidenza delle proliferazioni di *Ostreopsis ovata* e dei problemi respiratori dopo esposizione all'aerosol marino. Impiegando un nuovo metodo analitico basato sulla cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa (LC-MS), è stata individuata la presenza di palitossina e dell'analogo ovatossina-a. Tali tossine sono state rilevate anche in colture di *O. ovata*, in campioni di fitoplancton raccolti lungo il litorale campano ed anche in animali marini.

Il Prof. G. P. Rossini dell'Università di Modena e Reggio Emilia ha invece esaminato le attuali conoscenze sulle basi molecolari dell'azione della palitossina. Partendo dal suo target primario, la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi di membrana convertita in un canale ionico aspecifico in seguito al legame con la tossina, sono stati analizzati gli effetti sullo scompenso degli equilibri ionici alla base degli effetti citolitici ritardati, nonché altre azioni molecolari quali l'attivazione di MAP kinasi, la modificata attività del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGF) e la stimolazione del metabolismo dell'acido arachidonico.

La Prof.ssa A. Tubaro dell'Università di Trieste ha presentato una panoramica sui casi di intossicazione umana attribuiti a palitossina e/o suoi analoghi, con particolare attenzione a quelli conseguenti all'assunzione di pesci e crostacei in aree tropicali e subtropicali, alcuni dei quali letali. Dopo aver analizzato la sintomatologia ricorrente nei singoli episodi, è stata sottolineata la difficoltà a risalire alla quantità di tossina ingerita dai soggetti intossicati, da cui emerge la necessità di caratterizzare il rischio tossicologico dovuto all'esposizione a tale composto.

La Dott.ssa F. Compagnino dell'Università di Genova ha infine descritto le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche della sindrome respiratoria verificatasi in Liguria nelle estati 2005 e 2006, che ha interessato più di 200 persone esposte all'aerosol marino in concomitanza ad una proliferazione di *Ostreopsis ovata*. L'intervento si è concluso sottolineando l'importanza di istituire un sistema di sorveglianza delle proliferazioni algali al fine di mettere in atto le opportune misure preventive di sanità pubblica.

Al simposio, terminato con una discussione generale sulle proble-

matiche trattate, ha fatto seguito una sessione di sei comunicazioni orali, riguardanti diversi tipi di biotossine algali. In particolare, la Dott.ssa M. Giacobbe del CNR di Messina, nei suoi due interventi, ha riportato i risultati degli studi sulla proliferazione di *Ostreopsis ovata* e di *O. cf. siamensis* lungo le coste della Sicilia, che hanno permesso di evidenziare le "aree critiche" e la presenza di palitossina e ovatossina-a in alcuni dei campioni di fitoplancton raccolti. Analogamente, sono stati presentati i risultati di un monitoraggio in prossimità di alcuni impianti di mitilicoltura nel Mar Ionio (Siracusa) dal 2004 al 2007: in alcuni campioni di mitili risultati positivi per le tossine PSP (Paralytic Shellfish Poisoning) al "mouse bioassay" è stata individuata la presenza di alcune goniautossine, saxitossina e decarbamilSTX, talvolta a livelli superiori ai limiti di legge. Parallelamente, per il fitoplancton, caratterizzato dalla presenza di *Alexandrium minutum*, è stato presentato un modello teorico sulla dinamica di proliferazione e contaminazione dei mitili. La Dott.ssa E. Testai, dell'Istituto Superiore di Sanità, si è soffermata sulla valutazione del rischio conseguente all'esposizione a cianotossine neurotossiche nelle acque interne e sulla relativa legislazione, individuando i "data-gaps". Il Dott. M. De Bortoli dell'Università di Trieste ha invece illustrato i risultati di uno studio sulla tossicità acuta della palitossina, dopo somministrazione orale nel topo, che ha permesso di rilevare una NOEL di 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Inoltre, la Dott.ssa C. Florio dell'Università di Trieste ha descritto l'azione citotossica della yessotossina ed alcuni effetti del composto sulla funzionalità dei cardiomiociti di ratto *in vitro*. Infine, il Dott. G. L. Sala dell'Università di Modena e Reggio

Emilia ha illustrato i risultati sulla caratterizzazione molecolare della risposta tossica da palitossina in cellule umane: mediante analisi proteomica, sono stati identificati alcuni componenti del proteoma di cellule epiteliali MCF-7, alterati dall'esposizione alla tossina.

Anche nell'ambito della sessione di poster sono stati riportati i più recenti risultati relativi a rilevamenti di microalghe potenzialmente tossiche e/o cianobatteri nelle acque costiere e lacustri della nostra penisola. In conclusione i risultati presentati

nell'ambito delle sessioni dedicate alle biotossine algali hanno contribuito a chiarire le recenti acquisizioni relative alle alghe potenzialmente tossiche, presenti anche nelle nostre acque, ed alle tossine prodotte, ma anche di evidenziare gli aspetti che necessitano di ulteriori studi.

## Rischio da Farmaci

Maria Enrica Fracasso  
Università di Verona

Il Simposio "Rischio da farmaci" è stato caratterizzato da presentazioni inerenti ad una valutazione critica delle segnalazioni spontanee delle reazioni avverse indotte da farmaci. Tra i limiti più frequentemente riscontrati si evidenzia l'eccessiva sottosegnalazione e la difficoltà di giudizio nella relazione causale tra farmaco ed evento, anche se attualmente si riconosce che questo metodo di rilevamento è insostituibile. Infatti, i dati pubblicati in letteratura indicano come il ritiro dei farmaci dal commercio sia spesso basato prevalentemente su dati provenienti dalla segnalazione spontanea. Sempre in merito a questo argo-

mento, si è riferito riguardo l'importanza della istituzione di Centri di Informazione sul Farmaco, che permettono di ottenere rapidamente informazioni sul profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci oltre che incentivare la segnalazione spontanea delle ADR (azione avversa da farmaci). Un altro problema emerso negli ultimi anni è riferibile al costante aumento nel ricorso all'automedicazione per trattare disturbi di lieve entità e di breve durata. L'assunzione di questi farmaci senza controllo medico può portare ad un aumento nel rischio di comparsa di reazioni avverse dovute ad uso improprio o ad abuso. I dati riferiti da indagini in cui sono stati

coinvolti anche i farmacisti è emerso che i FANS, il paracetamolo, i farmaci dell'apparato gastrointestinale e gli integratori sono risultati i farmaci senza prescrizione più richiesti. Da qui nasce la necessità di monitorare anche tramite questi operatori, le possibili interazioni o presenza di reazioni avverse, mediante appositi questionari. Un accenno è stato anche fatto riguardo l'ecofarmacovigilanza. I farmaci possono inquinare le acque ed il terreno con conseguenze sul mondo animale e vegetale, ed anche se la loro concentrazione è ancora piuttosto bassa, non si dovrebbe sottovalutare il rischio potenziale anche per l'uomo.

## Simposio sulla tossicità d'organo nelle intossicazioni acute

Valentina Galli  
Centro Antiveneni Firenze

Il Dr. **Botti (Firenze)** ha affrontato il tema delle **epatiti acute tossiche**. Molte sostanze possono provocare danni epatici acuti, ma solo alcune in modo deterministico, cioè prevedibile e dose dipendente (epatotossici primari). Appartengono a questa classe l'amanitina, gli idrocarburi alogenati ed il paracetamolo, e della epatotossicità di queste sostanze è stato tracciato il profilo diagnostico e terapeutico. Riguardo all'intossicazione da *amanitina*, è stato sottolineato che

non esistono farmaci che abbiano evidenza scientifica di proprietà antidotiche e che la determinazione dell'amanituria, esame altamente specifico e sensibile se effettuato precocemente, ha soprattutto un ruolo di conferma della diagnosi clinica. Relativamente all'epatite da metabolici reattivi del *tricloroetilene*, che rappresenta l'idrocarburo alogenato più diffuso, è stata ribadita l'utilità terapeutica della N-acetilcisteina a dosi antidotiche ed è stato proposto

il razionale d'uso di inibitori del CYP2E1 (quale la cimetidina), al fine di depotenziare la tossificazione della molecola madre. L'utilità diagnostica dell'acido tricloroacetico urinario è maggiore se la sua concentrazione è rapportata alla creatinina. Riguardo al *paracetamolo*, bisogna temere, oltre al sovradosaggio deliberatamente autolesivo fortunatamente raro in Italia, anche le cosiddette assunzioni ripetute sovraterapeutiche, specialmente nel bambino, quando

il dosaggio complessivo supera 90 mg/kg per oltre 24 ore. Altri aspetti critici in tema di epatiti tossiche sono: un'accurata *diagnostica differenziale* "ad excludendum" (virus epatotropi e non, epatiti autoimmuni, neoplasie epatobiliari, cause ischemico/anossiche) nel sospetto di epatopatia quale espressione di ADR da farmaci, il trattamento base supportivo *dell'insufficienza epatica acuta*, l'individuazione di criteri prognostici precoci per porre l'indicazione al *trapianto di fegato*.

Il Dr. **Soave (Roma)** ha parlato dei **danni renali acuti da tossici esogeni**, che si possono esprimere con i segni/sintomi di una insufficienza renale acuta o cronica o con quelli di una sindrome nefrosica.

Il danno renale può avvenire sia per un effetto *nefrotossico diretto*, sia per un danno di tipo meccanico con la precipitazione a livello tubulare renale di: *mioglobina* (come nel caso di rhabdomiolisi); *emoglobina* (come nell'emolisi); *crystalloidi di ossalato di calcio* (nell'intossicazione da glicole etilenico). Infine si può instaurare un danno renale anche in conseguenza di una grave *ipovolemia e/o shock* da collasso cardiovascolare. Un danno renale acuto può seguire l'assunzione di farmaci diuretici, emetici, anti-ipertensivi, antinfiammatori non steroidei, amfotericina, doxorubicina, metotrexate, ciclosporina. Da un punto di vista clinico si ha un deterioramento della funzione renale espresso dall'aumento dell'azotemia e creatininemia e dalla comparsa di microematuria, leucocituria sterile e proteinuria. Tra le specie vegetali, l'ingestione di funghi del genere *Amanita proxima* o *Cortinarius orellanus* può causare insufficienza renale acuta a lunga latenza. Quale che sia il meccanismo con il quale si è giunti a tale danno, la terapia fondamentale è quella di tipo base-supportivo.

La Dr.ssa **Davanzo (Milano)**, dopo avere ricordato alcuni aspetti fisiopatologici del sistema respiratorio, ha affrontato il tema del **danno polmonare acuto**, che può interessare le alte o basse vie respiratorie. A

questo proposito ha brillantemente esposto alcuni casi clinici: quello di un bimbo di 3 anni con infiltrati polmonari multipli bilaterali da inalazione di *benzina*; quello di un operaio chimico che, per un incidente sul lavoro, ha inalato *fosgene* (gas con odore di fieno tagliato che si sviluppa dalla combustione di idrocarburi clorurati) ed ha manifestato nel volgere di alcune ore un grave quadro di ARDS a lenta risoluzione (20 giorni) e quello di una donna con insufficienza respiratoria acuta da esposizione a *vapori di cloro* durante le pulizie domestiche con ammoniacca e varechina.

La Dr.ssa **Farina (Bergamo)** ha affrontato il tema della **rhabdomiolisi da causa tossica**. La distruzione di fibre muscolari striate, con rilascio in circolo di loro componenti cellulari, può essere *direttamente attribuibile* al tossico o *indirettamente causata* da situazioni indotte (aumento attività muscolare, convulsioni, compressione prolungata di gruppi muscolari con sofferenza metabolica e/o anossica). Uno dei principali componenti cellulari rilasciati in circolo è la mioglobina, una proteina a basso PM che, quando ha saturato il legame con l'aptoglobina trasportatrice, si ritrova in elevata concentrazione plasmatica in forma libera. Si ha la sua comparsa nelle urine quando i valori di mioglobinememia sono superiori a 0,5-1,5 mg/dl. La rhabdomiolisi è un evento frequente in tossicologia clinica e può complicare l'intossicazione da *sostanze d'abuso* (cocaina, eroina, ecstasy), *veleni animali* (serpenti) o *vegetali* (funghi del genere *Tricholoma equestre*), così come può essere l'espressione di una ADR (statine, neurolettici).

I sintomi della rhabdomiolisi possono essere locali, quali dolorabilità ed edema della zona interessata dal processo, oppure sistemici quali malessere, nausea e febbre. Valori di CPK superiori almeno 5 volte alla norma sono indicativi suggestivi di rhabdomiolisi.

La prognosi non è necessariamente correlata al valore di mioglobina serica ed urinaria. Come complicanze tardive possono verificarsi

insufficienza renale, sindrome compartimentale, aritmie cardiache, CID.

La terapia prevede l'idratazione precoce e la correzione degli squilibri idroelettrolitici; l'utilizzo del bicarbonato di sodio fino al raggiungimento di un pH urinario > 6,5 è giustificato dalla diminuzione del rilascio di ferro dalla mioglobina e da una minore formazione di cristalli.

Il Dr. **Lonati (Pavia)** ha, infine, affrontato il tema degli **effetti tossici sul sistema nervoso periferico**. Gli xenobiotici neurotossici

possono danneggiare diverse componenti del SNP, dal soma neuronale (doxorubicina), all'assone (metalli), alla mielina (alcol), alla giunzione neuromuscolare. In generale le neuropatie hanno diverse caratteristiche comuni: colpiscono il 2-3% della popolazione generale, sono per il 30% idiopatiche, e si presentano con un corteo sintomatologico che va dal dolore alle disestesie, alla perdita di sensibilità "a guanto/calza".

In alcuni casi, come in quello della *tossina botulinica*, che è una tossina intracellulare, si hanno sintomi specifici quali disfagia, ptosi e disфонia dal 50 al 70% dei casi, e che sono fortemente suggestivi per la diagnosi. Anche il veleno di vipera può esprimersi con segni di neurotossicità, prevalentemente a carico dei nervi cranici. Le neuropatie da metalli si possono manifestare per esposizione acuta o per effetto cronico: la neuropatia da piombo è un'assonopatia con componente walleriana e prevalentemente di tipo motorio.

Da non dimenticare la possibilità della neuropatia da *ciguatossina*, contenuta in alcune microalghe dei mari tropicali di cui si cibano certe specie di pesci. Il consumo di pesce in quelle aree, o da quelle importato, espone al rischio di contrarre detta neuropatia che si manifesta con parestesie, prurito, disfagia, astenia, fascicolazioni, atassia.



# Farmacogenetica e Tossicogenetica tra scienza e società

Diego Fornasari  
Università di Milano

Nell'ambito del XV Congresso della Società Italiana di Tossicologia si è svolto un Simposio congiunto della SIF e della SITOX dedicato alla Farmacogenetica e Tossicogenetica. L'idea di organizzare il simposio è nata durante la prima riunione del costituendo "Gruppo di Farmacogenetica" della SIF e ha trovato una favorevole e fattiva accoglienza in seno all'organizzazione del Congresso.

La Farmacogenetica sta suscitando grande interesse ed aspettative non soltanto tra ricercatori ed addetti ai lavori, ma anche e soprattutto nel mondo clinico che vede nell'affermarsi di questa disciplina la realistica possibilità di muoversi verso l'ambizioso obiettivo della personalizzazione della terapia.

Come in tutti i processi scientifici e tecnologici che assumano uno sviluppo rapidissimo, e per certi aspetti tumultuoso, i rischi connessi sono enormi e la possibilità di clamorosi fallimenti, anche semplicemente legati ad un non corretto rapporto con l'opinione pubblica, sono tutt'altro che irrealistici e potrebbero ritardare anche per decenni lo sviluppo della disciplina. Che la Farmacogenetica si trovi in questa fase tumultuosa di sviluppo è testimoniato dalla quantità di pubblicazioni che appaiono in riviste specialistiche e non, che tende a crescere di settimana in settimana. Contemporaneamente, gli interessi economici in gioco sono bene testimoniati dalla nascita e sviluppo di kit e piattaforme per la identificazione di polimorfismi, nonché dalla volontà dichiarata dell'industria farmaceutica di accompagnare lo sviluppo di ogni nuova molecola con studi di Farmacogenetica.

Le Società Scientifiche, con SIF, SITOX e SIC in prima linea, avranno un ruolo fondamentale in questo sviluppo non solo per quanto attiene

agli aspetti strettamente scientifici, ma anche nel fornire linee di indirizzo culturali che promuovano una corretta percezione della Farmacogenetica in tutti gli ambiti sociali.

Con l'idea di questo duplice ruolo che investe le nostre Società Scientifiche è stato organizzato il Simposio congiunto "Farmacogenetica e Tossicogenetica: aspetti scientifici e sociali", moderato dalla Prof.ssa Hrelia e dal Prof. Fornasari.

Per quanto riguarda la parte più strettamente scientifica, non a caso due dei tre interventi sono stati dedicati alla Farmacogenetica nella terapia dei tumori. È infatti in questo ambito che la disciplina ha ottenuto i suoi risultati più importanti e ha mostrato molte delle sue potenzialità nell'ottimizzazione del rapporto rischio/beneficio di un trattamento. In particolare, il Prof. Danesi ha illustrato il ruolo della Farmacogenetica nella personalizzazione di terapie che potremmo definire classiche, quali quelle basate sull'uso di 5-FU, Irinotecan, metotrexate 6-mercaptopurina. In questi casi, la variabilità farmacogenetica della risposta è correlata a polimorfismi germinali dell'ospite, a carico dei geni codificanti per gli enzimi, i trasportatori, i bersagli terapeutici coinvolti nei diversi aspetti farmacocinetici e farmacodinamici dello specifico farmaco. Tuttavia, in oncologia, la variabilità nella risposta può anche dipendere dalla genetica del tumore piuttosto che dell'ospite, come nel caso della risposta al gefitinib nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, in cui il 10% dei pazienti risponde, per lo meno transitoriamente, a causa di mutazioni somatiche del recettore dell'EGF. La Dott.ssa Angelini ha successivamente illustrato uno studio sulle varianti farmacogenetiche responsabili di risposte sub-ottimali o di vere e proprie resistenze al trat-

tamento con Imatinib, il farmaco che ha cambiato la storia clinica della Leucemia Mieloide Cronica. I risultati presentati, non ancora definitivi a causa delle dimensioni del campione, un problema comune alla gran parte degli studi farmacogenetici, suggeriscono un ruolo rilevante di alcune varianti alleliche di trasportatori coinvolti nella farmacocinetica dell'Imatinib.

Il terzo intervento è invece stato dedicato alla tossicogenetica con un focus sui polimorfismi che influenzano la tossicità a livello individuale degli organofosforici. Il Prof. Costa ha tra l'altro illustrato come l'uso di modelli animali geneticamente modificati possa fornire fondamentali informazioni circa il significato funzionale di polimorfismi nei geni umani codificanti per enzimi detossificanti, come le paraoxonasi (PON1). Il Prof. Costa ha, infine, accennato alla possibilità di esprimere in batteri le varianti cataliticamente più attive di PON1, con il proposito di utilizzarle a scopo profilattico/terapeutico nelle intossicazioni da organofosforici, fornendo un interessante spaccato del punto di congiunzione tra tossicologia, genetica e biotecnologie.

La seconda parte del Simposio si è occupata di alcuni aspetti sociali della Farmacogenetica, con gli interventi del Dott. Recchia, Direttore Medico di GSK, e del Prof. Novelli, genetista e membro dell'EMA presso la Commissione che si occupa di validazione dei test genetici.

Il Dott. Recchia ha fatto il punto sullo stato di crisi in cui verte l'industria farmaceutica mondiale a causa della mancanza di nuovi farmaci all'orizzonte, riconoscendo comunque alla Farmacogenetica un ruolo futuro importante per la definizione di "farmaco innovativo" secondo i nuovi criteri imposti dal

mercato.

Il Prof. Novelli ha spiegato l'importanza dello sviluppo di regole e metodologie standardizzate, condive da accademia ed industria, per arrivare all'univoca validazione dei markers genetici, con particolare riferimento a quelli di interesse farmacologico, sottolineando il ruolo armonizzatore dell'EMA e di altre agenzie regolatorie.

Il Simposio è stato accompagnato da

una vivace partecipazione del pubblico che ha posto numerose domande ai relatori e si è concluso con un'interessante discussione, alimentata dai due ultimi oratori, circa le cause della carenza di nuovi farmaci all'orizzonte. Il Dott. Recchia ha sostenuto che ciò è stato determinato da un sostanziale fallimento della genetica e della genomica, principalmente nell'identificazione di nuovi target terapeutici. Il Prof.

Novelli ha controbattuto che non vi è stato un fallimento della genetica e della genomica, ma piuttosto una aspettativa troppo anticipata dei risultati che queste discipline avrebbero potuto fornire. In altri termini, i prossimi 3-4 anni dovrebbero portare alla luce quelle conoscenze che sarebbero mancate secondo l'opinione del Dott. Recchia.

Come forse qualcuno ha già detto, ai posteri l'ardua sentenza.

## Lettura Plenaria: "Il ruolo della ricerca clinica nello sviluppo delle conoscenze in Tossicologia", Prof. Frédéric J. Baud

Giuseppe Bacis  
Centro Antiveneni di Bergamo

Il Prof. Frédéric J. Baud, Direttore del Dipartimento di Terapia Intensiva Medica e Tossicologica dell'Ospedale Lariboisière di Parigi e Professore presso l'Università di Parigi VII, si occupa da oltre 25 anni di tossicologia clinica e terapia intensiva. Al suo attivo sono numerose le pubblicazioni relative allo studio dell'efficacia degli antidoti, all'utilizzo delle tecniche depurative e al sostegno avanzato delle funzioni vitali dei pazienti acutamente intossicati, integrando la ricerca sperimentale a quella clinica. Tra i risultati più bril-

lanti gli studi sul fomepizolo (antidoto per metanolo e glicole etilenico) e sull'idrossocobalamina (antidoto dei cianuri).

Nella lettura plenaria il Prof. Baud ha elegantemente sviluppato il percorso della ricerca in ambito tossicologico, sottolineando i vari livelli: dalla genomica alla proteomica, dagli studi sulle cellule e sui recettori agli studi sugli animali, per giungere infine agli studi clinici. Ogni livello di studio contribuisce ad aumentare le conoscenze in ambito tossicologico, soprattutto con l'o-

biettivo primario di migliorare le cure dei pazienti intossicati. Nello stesso tempo dalla ricerca clinica possono derivare spunti per la ricerca di base e di laboratorio. Particolare attenzione è stata quindi rivolta a sottolineare la inter-disciplinarietà della ricerca in tossicologia, ricordando comunque che il compito primario della medicina sia il farsi carico delle tante attese dei pazienti, persone che, seppur afflitte da una malattia, serbano speranze, ricordi, affetti e sentimenti. ■

## Tavola rotonda: I centri antiveneni nei sistemi sanitari nazionale e regionali dopo l'accordo Stato-Regioni del 28/02/2008

Giuseppe Bacis  
Centro Antiveneni di Bergamo

L'Accordo Stato-Regioni del 28 febbraio 2008, dopo un lungo lavoro svolto durante tutto il 2007, ha definito i requisiti basilari di funzionamento dei Centri Antiveneni (CAV) italiani.

Tale Accordo fissa ruoli e funzioni dei CAV, riconoscendoli come strut-

ture fondamentali per la salute pubblica ed essenziali per i servizi sanitari regionali e quello nazionale.

Nel Simposio i relatori hanno presentato i diversi aspetti di tale Accordo. Nell'intervento del Dott. Virgilio Costanzo (Direzione Generale Prevenzione Sanitaria del Ministero

della Salute, Roma) è stato illustrato il ruolo dei CAV quali osservatori epidemiologici orientati in particolare alla sorveglianza sindromica. Il valido supporto specialistico svolto dai CAV deve essere rivolto in particolare alle attività di vigilanza per l'identificazione di fattori implicati

nelle intossicazioni acute e croniche, per le situazioni di rischio ambientale e per le attività di monitoraggio, sempre attivo sul territorio, utile a identificare interventi di prevenzione. Tale attività si basa, inoltre, su un sistema nazionale di allerta rapida in grado di funzionare come una rete integrata sia nei servizi d'urgenza sia in quelli della prevenzione, tanto a livello regionale che nazionale ed europeo.

Il Dott. Antonio Fanuzzi (Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia, Milano) ha illustrato il percorso storico dell'Accordo Stato-Regioni e puntualizzato i compiti e le funzioni che i CAV svolgeranno nei sistemi sanitari regionali e gli importanti risultati che le istituzioni regionali si aspettano dal pieno svolgimento di questa attività. L'importante riconoscimento delle attività dei CAV da parte dello Stato e delle Regioni implica un notevole sviluppo e adeguamento di questi servizi nel breve-

medio termine. Tutto ciò per fronteggiare adeguatamente sia le urgenze cliniche, sia la crescente domanda di consulenza, di documentazione e di valutazione epidemiologico-tossicologica richiesta da Istituzioni, Organismi ed Enti (locali, regionali, nazionali ed europei).

Nell'intervento della Dott.ssa Emanuela Balocchini (Direzione Generale Sanità, Regione Toscana, Firenze, e Conferenza Stato-Regioni) è stata presentata l'esperienza della Regione Toscana e il ruolo del CAV di Firenze nel sistema sanitario regionale. In relazione al nuovo accordo Stato-Regioni, la Dr.ssa Balocchini ha poi riferito della necessità di arrivare a definire una forma di accreditamento dei Centri Antiveneni per le attività previste dall'accordo stesso.

Il Dr. Carlo Locatelli (Centro antiveneni-CNIT di Pavia) ha sottolineato la grande importanza dell'accordo per il futuro dei Centri Antiveneni e per la costituzione di un'efficace rete di

centri per la sorveglianza sindromica e per le altre attività richieste dalle istituzioni nazionali e regionali.

Successivamente la discussione ha focalizzato le numerose funzioni dei CAV, mettendo in evidenza che per alcuni possa essere problematico ottemperare a quanto richiesto dall'accordo in assenza della disponibilità di adeguate risorse. Altro elemento di dibattito è stata la presenza di un numero eccessivo di focal-point (a livello regionale e nazionale) ai quali indirizzare allerte e allarmi, con l'evidente rischio di sovraccaricare il sistema di segnalazione e ridurre di conseguenza l'efficacia. La discussione ha trovato tutti concordi sulla necessità di un coordinamento fra enti nazionali e regionali, al fine di evitare ridondanza di sistemi.

Il simposio si è concluso con l'auspicio che le Regioni interessate possano rendere operativo l'accordo Stato-Regioni del 28 febbraio 2008 il più presto possibile.

## Effetti cardiovascolari acuti nelle intossicazioni ed efficacia degli antidoti

**Daria Osti e Roberto Zoppellari**  
Università di Ferrara

Giovedì 22 Gennaio 2009 si è tenuto, nell'ambito del "XV Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia" di Verona, il corso satellite di tossicologia clinica sugli "Effetti cardiovascolari acuti nelle intossicazioni ed efficacia degli antidoti".

All'apertura dei lavori della sessione mattutina [moderata da Ernesto Di Florio (Napoli) e Alessandro Russo (Roma)], Carlo Locatelli (Pavia) ha introdotto i meccanismi di "cardio-tossicità primaria e secondaria".

La relazione di Andrea Giampreti (Pavia) ha poi illustrato come numerose sostanze siano in grado di interagire con il sistema cardiovascolare sia direttamente, provocandone alterazioni strutturali e/o funzionali, che indirettamente mediante interazione col sistema nervoso centrale, autonomo ed endocrino. Le alterazioni funzionali, responsabili dei meccanismi

aritmogeni, coinvolgono principalmente i canali ionici a dipendenza di voltaggio, gli scambiatori ionici e le ATPasi. Le alterazioni strutturali, responsabili dei meccanismi di danno lesionale, coinvolgono prevalentemente l'integrità delle membrane cellulari del miocardio, dei mitocondri e del reticolo sarcoplasmatico e conducono a necrosi degenerative ed a reazioni infiammatorie.

Franca Davanzo (Milano) ha proseguito i lavori presentando la casistica del Centro Antiveneni ed evidenziando come nel 4,9% di tutte le consulenze richieste al CAV di Milano (che si riferiscono però anche a casi di esposizione solo sospetta) si abbiano sintomi cardiovascolari.

La relazione tenuta da Valeria Petrolini (Pavia) ha trattato i meccanismi di cardiotossicità da neuropsicofarmaci. Tra i neuropsicofarmaci, gli antidepressivi triciclici agiscono sul-

l'apparato cardiovascolare attraverso molteplici vie, fra cui l'inibizione del reuptake presinaptico di noradrenalina con incremento della concentrazione a livello recettoriale e conseguente tachicardia, antagonismo sui recettori periferici  $\alpha_1$  adrenergici, blocco dei canali del sodio con rallentamento della depolarizzazione. È stato discusso il ruolo del bicarbonato di sodio che, agendo attraverso diversi meccanismi, rimane il farmaco di prima scelta nel trattamento delle aritmie e dell'ipotensione presenti nelle intossicazioni gravi da neuropsicofarmaci.

Mario Lattè (Genova) ha quindi parlato della "cardiotossicità nel neonato e nel bambino", evidenziando come il cuore in età pediatrica abbia una minore suscettibilità in generale agli insulti e come i casi più frequenti di tossicità cardiaca si abbiano con farmaci antitumorali. La loro tossicità

può essere sia acuta che subacuta (miocardite e pericardite).

La "cardiotossicità da cocaina e amfetamine" è stata l'argomento della relazione di Clara Volpe (Napoli). È emerso come la cocaina si combini con altre sostanze oggetto di dipendenza e poliabuso, creando metaboliti a lenta eliminazione (alcol + cocaina = cocaetilene) o con ulteriori effetti tossici (nicotina + cocaina = potenziamento della vasocostrizione; oppiacei + cocaina = ipossia e rhabdomiolisi; amfetamine + cocaina = potenziamento degli effetti cardiovascolari). Il  $\beta$ -bloccante è normalmente controindicato nelle intossicazioni da cocaina, anche se in condizioni estreme (tachicardia non controllabile con benzodiazepine) l'esmololo può essere preso in considerazione con grande cautela per il rischio di causare vasocostrizione coronarica.

A proposito di intossicazioni acute da  $\beta$ -bloccanti e calcio-antagonisti, Sarah Vecchio e Stefania Bigi (Pavia) hanno evidenziato il loro meccanismo d'azione, ovvero l'inibizione del flusso di calcio attraverso i canali voltaggio dipendente di tipo L (inibizione dell'apertura per i  $\beta$ -bloccanti, mentre i calcio antagonisti li mantengono chiusi). Va trattato solo il paziente sintomatico e rimangono valide le misure aspecifiche secondo le linee generali del cosiddetto ABC. Può essere indicato il pacing cardiaco. La somministrazione di calcio, considerata nel mondo anglosassone la terapia di scelta, è tuttora discussa in quanto l'effetto clinico/tossico delle due classi di farmaci deriva non dalla deplezione delle scorte di calcio nel miocita, ma dall'incapacità dello stesso di utilizzarle per la contrazione. In merito al trattamento specifico dei due tipi di intossicazione, sono sempre maggiori le evidenze riguardo l'efficacia della somministrazione precoce di glucagone per contrastare gli effetti dei  $\beta$ -bloccanti e di insulina e glucosio per la tossicità da calcio antagonisti.

"Intossicazione da digitale e glucosidi cardioattivi: ruolo di Fab, pace-maker e sintomatici" è stato l'argomento della relazione tenuta da Giuseppe Bacis (Bergamo). È noto come la digitale agisca bloccando la pompa sodio-potassio-ATPasi, con aumento

del sodio e del calcio intracellulare. I Fab trovano la principale indicazione se la kaliemia supera i 5 mEq/L, quando si abbiano gravi bradicardie refrattarie all'atropina, quando la dose di digitale ingerita sia maggiore di 10 mg per gli adulti e 4 mg per i bambini e se i soggetti intossicati hanno un'età maggiore di 60 anni. Inoltre, i Fab trovano indicazione se la digossinemia è maggiore di 10-15 mg/ml nell'intossicazione acuta e di 5-10 mg/ml in quella cronica e nei casi di concomitante insufficienza renale cronica.

A conclusione della mattinata Francesco Gambassi (Firenze) ha relazionato su "Cardiotossicità acuta e cronica dell'etanolo", ponendo l'accento sulla "Holiday heart sindrome", caratterizzata dall'insorgenza delle più svariate forme di aritmie ipo- e iper-cinetiche in soggetti giovani in seguito alle libagioni del fine settimana, che ogni anno provocano circa centomila ricoveri l'anno.

La sessione pomeridiana, moderata da Carlo Locatelli (Pavia) e Roberto Zoppellari (Ferrara), ha avuto inizio con l'intervento di Ivo Casagrande (Alessandria) che ha discusso relativamente ad "Acidosi metabolica, acidosi respiratoria ed effetti cardiovascolari". Sono state distinte le acidosi da acidi inorganici (esogene) per le quali il bicarbonato è sempre indicato, da quelle da acidi endogeni come la chetoacidosi diabetica in cui il bicarbonato è controindicato in quanto va a stimolare la chetogenesi a livello epatico e determina acidosi intracellulare. Queste ultime vanno trattate con reintegro volemico, insulina e correzione del potassio, mentre il bicarbonato va riservato solo ai casi in cui il pH scenda al di sotto di 6,9. Nell'intossicazione da biguanide e metformina, il bicarbonato va utilizzato in attesa di instaurare il trattamento emodialitico.

La relazione "Cardiotossicità da monossido di carbonio" è stata tenuta da Gianni Rastelli (Fidenza, PR), che ha illustrato il ruolo dell'ECG e della valutazione seriata dei marcatori cardiaci, nei pazienti ricoverati per intossicazione da monossido di carbonio di grado moderato-severo, nonché l'indicazione all'ecocardiografia nei pazienti con positività degli

indici di citonecrosi miocardica e nei soggetti con preesistente cardiopatia ischemica. Il riscontro di danno miocardico nei pazienti intossicati da monossido di carbonio sembrerebbe anche determinare una prognosi sfavorevole a lungo termine.

Giorgio Ricci (Verona) ha quindi affrontato "La gestione del paziente con rischio di cardiotossicità" presentando alcune interessanti esperienze cliniche. Molto pratico lo schema fornito per il trattamento delle intossicazioni, il cosiddetto "poisoning treatment paradigm": A (altera l'assorbimento del tossico), B (basic; instaura la terapia di supporto), C (change; modifica il metabolismo del tossico), D (distribuisce diversamente) ed E (esaltane l'eliminazione).

Le successive due relazioni, svolte da Anna Lepore (Foggia) e Amedeo Pignataro (Palermo) hanno trattato rispettivamente la tossicità degli antiaritmici di classe Ib e Ic.

Appartengono alla prima classe la lidocaina, la tocainide, la fenitoina e la mexiletina. Le manifestazioni neurologiche dell'intossicazione sono tremori, vertigini e convulsioni, mentre quelle cardiotossiche sono rappresentate da bradicardia, ipotensione e blocco atrioventricolare. In queste intossicazioni si raccomanda l'osservazione per almeno 6-8 ore se il paziente è asintomatico, per 24 ore se sono presenti sintomi.

L'intossicazione da antiaritmici di classe Ic, come fleicanide e propafenone, è caratterizzata da elevata mortalità. Per gli effetti tossici - alterazioni del ritmo, dromotropismo ed inotropismo negativo - è indicata la decontaminazione gastrointestinale e la terapia sintomatica con adrenalina, atropina, lidocaina o amiodarone, nonché l'applicazione di pace-maker temporaneo. Anche il bicarbonato di sodio, l'emodialisi, l'emoperfusione e, nei casi più gravi, la circolazione extracorporea possono essere utili e necessari.

Il corso si è quindi concluso con la presentazione di casi clinici in sessione plenaria che hanno stimolato i partecipanti alla discussione ed al confronto tra quanto appreso e la loro pratica clinica.

# Tossicologia, medicina del lavoro e igiene industriale: tre approcci a confronto

Maurizio Manno

Università di Napoli Federico II

Nell'ambito del XV Congresso Nazionale SITOX tra le tante iniziative che si sono tenute, due che hanno avuto una valenza particolare meritano una menzione. Si tratta dei simposi congiunti, sotto forma di Tavola Rotonda, fra tre società sorelle: la SITOX, la Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII) e l'Associazione Italiana degli Igienisti Industriali (AIDII).

L'idea sottesa alla duplice iniziativa era quella di offrire un'occasione di confronto e dibattito ai soci delle tre società scientifiche che condividono un interesse comune, pur con approcci diversi, alla valutazione del rischio chimico e cancerogeno, sia negli ambienti di vita che di lavoro. Nessuna disciplina può ritenere infatti di poter risolvere, da sola, tutti i problemi legati alla valutazione dei possibili effetti dell'esposizione ad inquinanti ambientali sulla salute umana. Ciascuna contribuisce invece, con le proprie competenze e strumenti, in modo integrato e sinergico, al chiarimento dei diversi aspetti del Risk assessment, secondo lo schema classico della National Academy of Science che, a tutt'oggi, costituisce lo standard di riferimento riconosciuto a livello internazionale, ovvero: 1. *risk identification*, 2. *dose-response relationship*, 3. *exposure assessment*,

#### 4. *risk characterization*.

I temi delle due sessioni, di sei relazioni ciascuna, sono stati concertati tra le tre società scientifiche perché fossero d'interesse sia per i tossicologi, sia per i medici del lavoro che per gli igienisti industriali. Obiettivo raggiunto, come ha dimostrato la buona partecipazione di pubblico ed il dibattito dopo ciascuna relazione. La sessione su "Tossicologia Occupazionale e Ambientale" ha toccato argomenti diversi: dalla nuova normativa REACH (A. Moretto), sulla quale peraltro vi è stata anche una sessione ad hoc, alla valutazione dell'impatto sanitario dal punto di vista della salute pubblica (A. Poli); dagli indicatori di danno ossidativo da esposizione a basse dosi di stirene (P. Manini) e butadiene (M. Lo Bello) e loro possibile modulazione da parte di enzimi polimorfici, agli indicatori di danno genotossico in medicina del lavoro (M. E. Fracasso), e al possibile ruolo dei policloruratibifenili (PCB) nell'insorgenza dell'endometriosi (E. Testai).

Anche la sessione sul "Monitoraggio Ambientale e Biologico" ha trattato sia temi di carattere più generale, come il ruolo del monitoraggio biologico nella valutazione del rischio occupazionale (M. Manno) o i meccanismi d'azione dei metalli cancero-

geni (P. Apostoli) o gli effetti sull'albero respiratorio dei bambini dell'esposizione a polveri di legno (A. Marcon), che temi più specifici e mirati come gli indicatori di dose interna in soggetti esposti a benzene e toluene (P. Lovreglio), il monitoraggio ambientale e biologico in esposti a 1,3-butadiene (M. Carrieri) e gli addotti all'emoglobina in esposti a cobalto e dimetilformammide (L. Perbellini).

Visto il successo dell'iniziativa, confidiamo che questa occasione possa essere l'avvio di una più stretta e continua collaborazione tra ricercatori delle tre società, per una migliore sinergia ed efficacia nell'affrontare la crescente domanda di sicurezza nei confronti degli inquinanti ambientali ed occupazionali da parte della società civile e delle amministrazioni. Ci auguriamo anche che le tre società scientifiche vengano tempestivamente e sistematicamente contattate, su temi di propria competenza, in tutti i casi in cui, e sono frequenti, si richieda una corretta informazione del pubblico, che sia qualificata e competente nei contenuti, chiara e documentata nella forma, sui possibili rischi per la salute umana conseguente l'esposizione ad agenti tossici negli ambienti di vita e di lavoro.

## Rinnovo dalle cariche sociali della Società Italiana di Tossicologia

In occasione dell'Assemblea Annuale dei Soci e delle elezioni delle nuove cariche sociali del 21 gennaio 2009, la Prof.ssa Marina Marinovich ha assunto di diritto, nel Consiglio Direttivo, la carica di Presidente. Il Prof. Giorgio Cantelli Forti ha assunto di diritto la carica di Past President.

Il Consiglio Direttivo, per il triennio 2009-2012, risulta quindi così composto:

*Presidente:* Prof.ssa Marina Marinovich

*Presidente-eletto:* Dr. Carlo Locatelli

*Consiglieri:* Prof. Gioacchino Calapai, Prof.ssa Patrizia Hrelia, Prof. Corrado Galli, Prof.ssa Maura Lodovici, Dr. Giuseppe Malinverno, Dr.ssa Emanuela Testai, Prof.ssa Aurelia Tubaro

*Past President:* Prof. Giorgio Cantelli Forti

Il Consiglio, unanime, ha confermato la Prof.ssa Hrelia come Direttore Responsabile del periodico SITOX Informa e ha nominato come membri del Comitato di Redazione i Proff. Gioacchino Calapai, Maura Lodovici, Emanuela Testai ed Aurelia Tubaro.

Il Consiglio, unanime, ha nominato come Presidente della Commissione RENTIC la Prof.ssa Patrizia Hrelia e come membri i Proff. Corrado Galli, Maura Lodovici, Giuseppe Malinverno, Patrizia Restani ed Aurelia Tubaro.



*Partecipanti al Congresso.*



*Patrizia Hrelia, Ida Ceserani, Giorgio Cantelli Forti, Marina Marinovich, Carlo Locatelli, Annarita Meneguz, Orazio Cantoni, Maria Enrica Fracasso, Sergio Raimondo.*



*Giorgio Cantelli Forti e Marina Marinovich.*



*Giorgio Cantelli Forti e Maria Enrica Fracasso.*

**SITOX INFORMA**

Periodico della Società Italiana di Tossicologia  
 Fondata nel 1967  
 Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.:  
 96330980580  
 Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di  
 Milano n. 3512 pag. 606 vol. II  
 Dir. Resp.: Patrizia Hrelia  
 Anno XII - N. 2  
 Aprile 2009

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

**Presidente:**  
*Marina Marinovich*

**Presidente-eletto**  
*Carlo Locatelli*

**Consiglieri:**

*Gioacchino Calapai*  
*Patrizia Hrelia*  
*Corrado Galli*  
*Maura Lodovici*  
*Emanuela Testai*  
*Aurelia Tubaro*

**Segretario:** *Giuseppe Malinverno*

**Post President:** *Giorgio Cantelli Forti*

**Direttore Responsabile:** Patrizia Hrelia

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

**Segreteria editoriale:** Ida Ceserani

**Segreteria Organizzativa:** Viale Abruzzi, 32 -  
 20131 Milano - Tel 02-29520311.  
 Fax 02-29520179 - E-mail: sitox@comm2000.it

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

**Società Italiana di Tossicologia**  
 Viale Abruzzi 32 - 20131 Milano

**SITOX informa**

Registrazione del Tribunale di Milano, N. 332 del  
 31.05.97

**Impaginazione e stampa:** Media Print, Livorno

Tariffa Associazioni senza Fini di Lucro: "Poste  
 Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento  
 Postale D.L. 353/2003 (conv. In L. 27/02/2004 n.  
 46) art. 1, comma 2 AUT. Dr/CBPA/CENTRO1  
 valida dal 05/05/2006" Numero Progressivo 2  
 Periodicità: quadrimestrale