



SITOX informa

Periodico della Società Italiana di Tossicologia
Fondata nel 1967 Dir. Resp. Prof. Patrizia Hrelia

ANNO XI
N. 1
Aprile 2008

Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.: 96330980580
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 3512 pag. 606 vol. II

Questo numero di SITOX Informa è una ulteriore testimonianza della vivacità della nostra Società, che continua ad essere presente ai tavoli di confronto con altre rappresentanze del mondo scientifico sui temi più attuali e dibattuti, nonché promotrice di manifestazioni. Inquinamento atmosferico, biotecnologie, salute di genere, sviluppo di nuovi farmaci sono solo alcuni dei temi caldi che hanno visto la SITOX in prima linea, sempre con l'obiettivo di una corretta informazione. Non da ultimo, ancora REACH. Buona lettura.

SITOX - Notizie

UN SALUTO

La SITOX rivolge un caloroso ed affettuoso saluto al Prof. Paolo Preziosi, Emerito presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore, nel momento del Suo collocamento a riposo. In realtà siamo tutti certi che la straordinaria ed operosa vita scientifica di questo Maestro delle scienze farmacologiche continuerà a dare importanti contributi allo sviluppo ed al valore della nostra disciplina, anche tramite i Suoi numerosi Allievi. Con la Sua attenta pre-

senza e con i Suoi illuminati consigli il Prof. Preziosi è sempre stato un costante e fondamentale riferimento per la crescita e la maturità accademica dei farmacisti e dei tossicologi italiani. In particolare la Tossicologia italiana ha ricevuto negli anni dal Prof. Preziosi un fondamentale impulso per la sua affermazione sia nelle tematiche di ricerca che nel prestigio internazionale. Tra i numerosissimi e prestigiosi incarichi ricordo per i Colleghi più giovani che il Prof. Paolo Preziosi è stato Presidente della Società

Italiana di Tossicologia (1979-1986) e dell'International Union of Toxicology (IUTOX) dal 1989 al 1992, Liaison Officier della International Union of Toxicology (IUTOX) con la WHO. Infine, due eventi internazionali di grande rilievo sono stati garantiti con successo dal Prof. Preziosi: 24th Congress of the European Society of Toxicology (Rome, 1983) e 6th International Congress of Toxicology (Rome, 1992).

Grazie Professore!

Giorgio Cantelli Forti

INDICE

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|----|
| SITOX - Notizie Giorgio Cantelli Forti | 1 | Biotecnologie, il dibattito passa da Rimini Marco Pivato | 4 | Studi preclinici: Approccio tossicologico al farmaco antitumorale Paolo Colombo e Marco Brughera | 8 |
| II ^e giornate italiane mediche dell'ambiente "La pandemia silenziosa: inquinamento ambientale e danni alla salute" Patrizia Hrelia | 2 | Giornata dedicata al REACH Emanuela Corsini | 5 | Young Investigator Award | 11 |
| La salute delle donne all'alba del 3 ^o millennio Marco Pivato | 2 | La prioritizzazione delle sostanze chimiche secondo la normativa Reach: strumenti per la stima della tossicità delle sostanze e per il loro ordinamento sviluppati dall'european chemicals bureau Manuela Pavan, Andrew P. Worth | 5 | Antidotes in Depth 2008 and Chemical Emergencies | 12 |

II^e giornate italiane mediche dell'ambiente “La pandemia silenziosa: inquinamento ambientale e danni alla salute”

Patrizia Hrelia

Si sono svolte ad Arezzo, il 29-30 novembre e il 1 dicembre 2007, le II^e Giornate Italiane Mediche dell'Ambiente “La pandemia silenziosa: Inquinamento ambientale e danni alla salute”, organizzate dall'Associazione Medici per l'Ambiente, ISDE Italia. Il Presidente, Roberto Romizi, ha voluto che la SITOX partecipasse attivamente alla manifestazione. Con l'evento, l'Associazione (www.isde.it) ha voluto ribadire il ruolo di interfaccia che il medico può svolgere tra il mondo della ricerca scientifica e quello dei tecnici che si occupano di salute, per una corretta diffusione delle conoscenze relative ai problemi della salute legati all'ambiente. Questi, acuti o cronici, coinvolgono soprattutto gli abitanti degli aggregati urbani e degli insediamenti produttivi. In particolare sono a rischio i bambini, gli anziani e i sofferenti per patologie croniche. I medici sono i

primi testimoni delle ricadute che il danno ambientale provoca sulla salute dei loro assistiti. Ciò ha posto la classe medica di fronte alla responsabilità di orientare il proprio ruolo professionale, oltre che nei riguardi di obiettivi sociali, verso scelte sempre più decise a favore di uno sviluppo ambientale sostenibile. Le giornate di Arezzo sono state incentrate sugli effetti sulla salute umana dell'inquinamento ambientale.

La manifestazione si è posta obiettivi ambiziosi, tra cui promuovere interventi partecipati volti a migliorare la salute dei cittadini, attraverso i vari settori della medicina, partendo da un'analisi sui danni alla salute dovuti all'inquinamento ambientale; diffondere i dati relativi ai danni alla salute dovuti all'inquinamento ambientale da utilizzare come strumenti per la pianificazione delle attività; stimolare la nascita di analoghe iniziative a

livello internazionale; attivare esperienze finalizzate a promuovere interventi integrati di gestione delle problematiche ambiente-salute correlate a partire da quelle relative all'inquinamento atmosferico urbano. Si è dibattuto di ambiente e tumori, radiazioni non ionizzanti e principio di precauzione, rifiuti e danni per la salute, epidemiologia, tossicologia, nuove tecnologie, valutazione e sottovalutazione del rischio, evidenze cliniche. Le giornate hanno visto relazioni ad invito, tavole rotonde con dibattiti tra esperti, presentazioni poster, una folta partecipazione e vivaci interventi.

È auspicabile che la nostra Società continui ad essere presente ad analoghe manifestazioni, al fine di trasmettere una corretta informazione e di ribadire il ruolo centrale svolto dalla Tossicologia in tema di rischio per la salute dell'uomo e misure di prevenzione.

La salute delle donne all'alba del 3^o millennio

Marco Pivato

È stato fatto molto lavoro per progredire nello sviluppo della medicina di genere. L'alba del terzo millennio potrebbe dar luce anche a un approccio nuovo

nelle terapie e nella prevenzione, se le scienze della salute marceranno braccio a braccio coi due sessi sulla strada del progresso. In questa corsa è la donna, anco-

ra, ad arrancare, finché non diverrà un modello della stessa dignità del maschio nello studio delle molecole. Quote rosa anche in fase clinica e pre-clini-

ca, perché “se un farmaco non è studiato nelle donne, non c’è modo di sapere se sia efficace e sicuro nelle donne”. Parola di Flavia Franconi (SIF – Università di Sassari), tra le fondatrici della Società Europea di Farmacologia di Genere, che, in febbraio, al Polo scientifico e didattico di Rimini ha introdotto “La salute delle donne all’alba del 3° millennio”, primo appuntamento del ciclo di conferenze aperte al pubblico su donne, salute e società.

L’evento, promosso da SITOX e SIF, fa eco alle relazioni della Commissione Salute delle Donne, presieduta dal Ministro Livia Turco, che il 6 marzo a Roma ha presentato il primo Rapporto sullo stato di salute delle donne in Italia.

Donne consumatrici di farmaci. Ma il farmaco è ancora troppo maschio.

Identificare, in un’ottica di genere, i “vuoti” - a partire dalle fonti informative - per proporre efficaci strategie e ridurre le disparità di genere in materia di salute: SIF e SITOX in prima linea nella raccolta dei dati per la redazione del documento ministeriale.

Una problematica già affrontata, per esempio, dalla Food and Drug Administration, che, nel 1994, aveva creato l’Office of Women, con lo scopo di promuovere la salute della donna favorendone l’inclusione negli studi clinici. In Italia lo scarso reclutamento femminile nella sperimentazione si contrappone al dato che vede le stesse donne grandi consumatrici di farmaci (il 43,7% acquista regolarmente farmaci a tutte le età; il 75% tra i 65-74 anni; l’86,2% dai 75 in su. L’uomo è sotto di 10-11 punti. A

gonfiare il dato anche il consumo di contraccettivi e di farmaci per la terapia ormonale sostitutiva post-menopausa, esclusivi dell’universo femminile. Dati Istat).

Probabilmente questo deficit è alla base della maggiore gravità e maggiore frequenza di reazioni avverse che si registrano peculiarmente nelle donne. La loro esclusione dai trials potrebbe occultare numerose differenze farmacodinamiche, farmacocinetiche e tardivi segnali di sovradosaggio e di interazioni.

Un modello che non si fida è inaffidabile.

Tra i fattori sottolineati da Franconi la paura per gli effetti teratogeni e la scarsa sensibilità dei reclutatori alle necessità psicologiche e pratiche delle donne. D’altra parte variazioni ormonali indotte da eventuali gravidanze o dal ciclo mestruale (si pensi all’influenza degli estrogeni sui sistemi del dolore) non fanno della donna un indicatore affidabile. La placenta, per esempio, svolge attività biotrasformante e possiede CYP diverse da quelle epatiche.

Le informazioni scarseggiano perché sia il test, sia la testanda, “non si fidano”.

Donne dal cuore fragile.

Maria Grazia Modena (SIC - Università di Modena) fa il punto su mortalità e morbilità femminile. La tendenza a soccombere alle malattie cardiovascolari, in tutto il mondo occidentale, sta calando nell’uomo e sta aumentando nella donna (38,7% di tutti i decessi maschili; 48,4% di tutti i decessi femminili. Conti *et al.* Rapporti Istituzionali 2001). Una mortalità otto

volte maggiore rispetto a quella dovuta al tumore al seno.

Secondo studi di popolazione, la mortalità acuta, dovuta a malattie cardiache, è del 16% nell’uomo e del 28% nella donna (Kannel Am J Cardiol 1999). Quasi doppia rispetto all’uomo fino ai 50 anni, poco più alta fino ai 75, simile dagli 80 in su. Stessi fattori di rischio, secondo Modena, per uomini e donne, ma con severità diverse, soprattutto per quanto riguarda obesità e stress psico-fisico, che nella donna hanno effetti maggiori. A questi va sommato l’evento menopausa.

La menopausa è l’oggetto di studio principale dell’osservatorio Centro benessere donna, collocato a Modena e fondato dalla professoressa nel ’96. Un centro polispecialistico dedicato alla prevenzione e al trattamento delle malattie associate alla menopausa, con lo scopo di studiare i fattori di rischio maggiori per la salute delle donne e di identificare precocemente malattie cardiovascolari, osteoporosi, depressione, obesità e problemi ginecologici.

Donne e alimentazione nei paesi in via di sviluppo.

La globalizzazione ha introdotto nuovi modelli sociali. Impossibile non pensare che modificazioni radicali del tessuto politico e culturale non investano anche la salute. Si comincia a fare un bilancio. I paesi in via di sviluppo come Cina e India conoscono per la prima volta gli ingredienti dell’alimentazione occidentale, con conseguenze non sempre solo positive. Silvana Hrelia (Università di Bologna) in occasione della conferenza riminese ha disegnato un quadro puntale del rapporto tra donne e nutri-

zione nella società del 3° millennio. Nei paesi citati il maggior apporto calorico, possibile grazie all'aumento della ricchezza, e i nuovi stili di vita, soprattutto sedentari legati alla vita in fabbrica, sono responsabili di nuovi disordini alimentari. Così, anche il terzo mondo conosce l'obesità, e non solo.

Donna come punto di equilibrio della famiglia; è l'attore sociale più importante nella distribuzione del cibo. Dalla coltivazione alla preparazione, per adulti e bambini. Secondo i dati di Hrelia, le donne producono più del

50% di tutti gli alimenti presenti sulla terra. Per esempio nella zona subsahariana e caraibica dal 60% all'80% della produzione agricola è in mano alle donne. Il 50% di tutte le coltivazioni di riso in Asia è in mano alle donne. Nel terzo mondo e nei paesi in via di sviluppo le disuguaglianze di genere sono un retaggio duro a morire. In Cina la femmina è infatti oggetto di cure parentali inferiori rispetto al maschio. Aumentano i casi di aborto del feto femmina grazie alla diffusione dell'ecografia.

La donna dei paesi in via di svi-

luppo è più esposta dell'uomo alla malnutrizione. Si tratta di un dato drammatico non solo per la salute, ma anche per i sistemi di sostegno sanitario che dovranno far fronte a nuove spese e inediti scenari politici.

Niente di nuovo invece sul fronte occidentale, dove incidono ancora bulimia, anoressia e il dilagare delle varie e variegate diete "detossificanti" e macrobiotiche. Ma un corretto stile alimentare, conclude Hrelia, non è quello che soltanto aggiunge anni alla vita, bensì vita agli anni.

Biotecnologie, il dibattito passa da Rimini

Marco Pivato

Sempre a Rimini si è appena concluso il 1° Congresso Nazionale su "Biotecnologie Medicina e Salute", organizzato dal Polo di Rimini dell'Università degli Studi di Bologna, dall'Ordine dei Medici della Provincia di Rimini, dall'Associazione Linkage e dalla Convention Bureau della Riviera di Rimini, in collaborazione con la Società Italiana di Tossicologia, con la Società Italiana di Farmacologia e l'Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma. E il 2 aprile la Biblioteca Universitaria di Rimini ha ospitato la presentazione, da parte di Giancarlo Mazzuca, Direttore de Il Quotidiano Nazionale, del volume della collana "Alimentazione e salute" della SITOX, "Le Biotecnologie e la qualità della vita" a cura di Giorgio Cantelli Forti e Patrizia Hrelia, un'importante

occasione di confronto per gli operatori del settore e per i consumatori. Rimini e le sue Istituzioni diventano, quindi, un punto di riferimento importante per parlare e dibattere di Biotecnologie, un argomento che fa discutere e che comprende molte tematiche, dalle terapie per sconfiggere le malattie genetiche alla creazione di microrganismi che "mangiano" l'inquinamento, e che, in ogni caso, si prefiggono di creare bene e servizi di largo consumo attraverso l'ingegneria genetica.

Il dibattito è acceso: presso la Provincia di Rimini, il cui Consiglio ha approvato l'ordine del giorno proposto dalla IV Commissione a sostegno della campagna contro l'uso di OGM, è stato costituito il Comitato Liberi da OGM (Organismi Geneticamente Modificati) che

fa capo ad Italia-Europa Liberi da OGM, la Coalizione Nazionale che ha raccolto in tutto il paese oltre 3 milioni di firme (570 mila nella sola Regione Emilia Romagna) contro l'uso di alimenti transgenici. CNA Alimentare e Confartigianato Alimentazione, che aderiscono alla Coalizione, hanno richiesto l'intervento del Governo e del Parlamento, al fine di garantire la corretta informazione dei consumatori e di valorizzare e difendere le produzioni tipiche e tradizionali del nostro artigianato agroalimentare.

Gli appuntamenti di Rimini, dunque, si propongono di avviare il tanto invocato processo di informazione alla cittadinanza che ha manifestato, anche mediante referendum, di essere estremamente sensibile alla tematica.

Giornata dedicata al REACH

Emanuela Corsini

REACH (Registration, Evaluation, Authorisation of Chemical) è l'acronimo usato dalla Comunità Europea per descrivere il nuovo sistema di regolamentazione delle sostanze chimiche. Il regolamento REACH costituisce la più grande ed importante regolamentazione in questo campo dell'ultimo ventennio ed è entrato in vigore il 1° giugno 2007 in tutti i paesi dell'Unione Europea. Il regolamento REACH per i composti chimici ha l'obiettivo, innanzitutto, di assicurare un elevato livello di protezione della salute umana e ambientale, ed in secondo luogo quello di attuare una semplificazione sostituendo in un unico grande provvedimento i testi legislativi esistenti. Il decreto attuativo Interministeriale, previsto in prossima pubblicazione, definirà le attribuzioni di responsabilità dei diversi Ministeri e dovrebbe chiarire le compe-

tenze e il ruolo degli enti locali, a partire dalle ARPA e dai Dipartimenti di Prevenzione ASL.

In questo clima di "confusione" la SITOX ha organizzato in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Farmacologiche della Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Milano una giornata di studio gratuita dal titolo: "REACH: a view of strategies to prioritize chemicals and testing". La giornata si è svolta il 27 Febbraio 2008 e ha visto la partecipazione di più di 70 persone provenienti dall'industria, università, organizzazioni pubbliche e private. Il Simposio è stato aperto dal Prof. Giorgio Cantelli Forti, attuale presidente della SITOX, a cui hanno fatto seguito i seguenti interventi:

- Dr Giuseppe Malivero (Solvay, Milano), "The process of authorization in REACH: the role of the

candidate list"

- Prof Thomas Hartung (ECVAM, Ispra), "What can toxicology learn from evidence-based medicine?"

- Prof Corrado L. Galli (Università di Milano), "TTC: a pragmatic risk assessment tool for REACH"

- Dr Manuela Pavan (JRC, Ispra), "Prioritisation of chemicals under REACH: estimation and ranking tools developed by ECB"

La Prof.ssa Marina Marinovich è stata la moderatrice del simposio e ha guidato la discussione. Con questo Simposio la SITOX ha voluto ancora una volta sottolineare il proprio ruolo in questo processo, ribadendo le competenze del Tossicologo e affiancando l'Accademia nel percorso formativo delle figure professionali sia pubbliche che private coinvolte nell'attuazione della normativa.

La prioritizzazione delle sostanze chimiche secondo la normativa REACH: strumenti per la stima della tossicità delle sostanze e per il loro ordinamento sviluppati dall'European Chemicals Bureau

Manuela Pavan e Andrew P. Worth

La prioritizzazione delle sostanze chimiche secondo il nuovo regolamento europeo sulla registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze chimiche REACH (Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals)^{1,2}, costituisce uno degli aspetti della nuova normativa prevista in particolare nella procedura di valu-

tazione per la inclusione delle sostanze nel sistema di autorizzazione.

L'autorizzazione è un processo finalizzato alla sostituzione delle sostanze maggiormente pericolose e a un migliore controllo dei rischi conseguenti a specifici utilizzi. Un produttore, importatore o utilizzatore non potrà immette-

re sul mercato o utilizzare, in un determinato modo, sostanze considerate particolarmente pericolose (incluse nell'allegato XIV) senza ottenere preliminarmente un'opportuna autorizzazione dall'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA, http://echa.europa.eu/home_it.html). Le sostanze che attualmente

destano maggiore preoccupazione in virtù delle loro proprietà pericolose sono le sostanze CMR (cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione) di categoria 1 e 2; le sostanze EDC (*Endocrine disruptors*) che modificano le funzionalità del sistema endocrino; le sostanze sensibilizzanti sul sistema respiratorio; le sostanze POP (inquinanti organici persistenti), PBT (sostanze persistenti, bioaccumulanti e tossiche) e vPvB (sostanze molto persistenti e molto bioaccumulanti), individuate sulla base dei criteri indicati in allegato XIII della normativa.

La procedura di autorizzazione prevede quattro fasi fondamentali: identificazione di una lista di sostanze candidate all'eventuale inclusione nell'allegato XIV secondo i criteri definiti nell'Articolo 57, definita su proposta dell'Agenzia e delle autorità competenti degli Stati membri; identificazione, da parte dell'Agenzia, delle sostanze elencate nella lista delle sostanze candidate che figurano nel programma di lavoro dell'Agenzia secondo l'Articolo 83; identificazione di sostanze prioritarie da includere nell'elenco delle sostanze candidate secondo i criteri definiti dall'Articolo 58(3) ed infine inclusione delle sostanze nell'allegato XIV in base ai criteri definiti dall'Articolo 58(1).

Prima di assumere una decisione sull'inclusione di sostanze nell'allegato XIV, l'Agenzia, tenuto conto del parere del comitato degli Stati membri, raccomanda sostanze prioritarie da includere. Di norma, sono considerate prioritarie le sostanze:

- a) che hanno proprietà PBT o vPvB; o
- b) il cui uso è fortemente dispersivo; o
- c) che sono prodotte ad alti volumi.

Come questi criteri saranno utilizzati, ovvero il metodo per la prioritizzazione delle sostanze, è elaborato nel REACH Implementation Project RIP 4.3/4.5, una guida della Commissione Europea, sviluppata dall'ECB (European Chemical Bureau) per supportare le Imprese, le Autorità e l'Agenzia nell'implementazione del Regolamento.

Il metodo di prioritizzazione è stato discusso per la prima volta nel 2006, nell'ambito della riunione dello Stakeholder Expert Group (SEG) in materia di definizione di priorità. Gli Stakeholder Expert Groups sono gruppi costituiti da esperti con lo scopo di valutare lo stato di avanzamento dei REACH Implementation Projects, dare suggerimenti sulla fattibilità delle proposte e far raggiungere un accordo tra i principali esperti in un processo che viene poi ultimato dall'Agenzia europea per le sostanze chimiche.

Tra i membri del gruppo di esperti vi erano diverse opinioni riguardo al livello di dettaglio e il numero di parametri da prendere in considerazione nel metodo di prioritizzazione. In particolare era stata proposta l'aggiunta ai criteri definiti nel testo della normativa di altri criteri, quali le proprietà insite delle sostanze cancerogene e mutagene, informazioni sulle emissioni ed esposizioni da usi diversi da quello "fortemente dispersivo", la robustezza delle misure di gestione del rischio, la disponibilità di sostanze alternative alla sostanza di interesse. Nel 2007 i membri dello Stakeholder Expert Group in materia di definizione di priorità concordarono che il metodo di prioritizzazione doveva essere basato, se possibile, esclusivamente sui criteri definiti nel testo della normativa.

Il primo passo per lo sviluppo di un metodo di prioritizzazione consi-

ste nella parametrizzazione dei criteri definiti nel testo della normativa. A tal riguardo, l'informazione relativa alle proprietà PBT o vPvB sarà prontamente disponibile dall'allegato XV; in merito all'uso "fortemente dispersivo", il concetto di "fortemente dispersivo" è definito nelle linee guida 2003, capitolo 5 (TGD Technical Guidance Document), mentre anche l'informazione relativa agli alti volumi di produzione sarà prontamente disponibile dall'allegato XV.

Tre diverse proposte per il metodo di prioritizzazione sono state recentemente discusse nell'ambito della terza riunione dello Stakeholder Expert Group in materia di definizione di priorità e sono attualmente in fase di valutazione. È stato stabilito che il metodo di prioritizzazione dovrà essere trasparente e basato sui criteri definiti nel testo della normativa cui potrà far seguito in aggiunta una prioritizzazione basata su valutazioni di esperti. Criteri aggiuntivi potranno essere presi in considerazione solo nel caso in cui il metodo risulterà inutilizzabile.

Sul tema della prioritizzazione delle sostanze chimiche, presso l'European Chemicals Bureau, è stato finanziato un progetto di ricerca dal titolo *Investigation of Computational Approaches for the Ranking Of Chemicals according to their Environmental and Toxicological Concern*. Il progetto, iniziato nel 2006 e poi rinnovato nel 2007, aveva come obiettivo principale quello di analizzare l'impiego combinato delle metodologie QSAR, relazioni quantitative struttura-attività, coi metodi di analisi decisionale nell'affrontare il problema specifico dell'ordinamento delle sostanze chimiche in funzione del loro impatto sull'ambiente e sull'uomo, al fine di comprendere meglio come poter utilizzare queste metodologie nella implementa-

zione della legislazione in materia di sostanze chimiche, quale ad esempio la normativa REACH. Una estesa documentazione sulla teoria e sulle applicazioni di diverse tecniche di ordinamento sarà pubblicata a breve da Elsevier³. Specifici obiettivi del progetto erano rivedere lo stato attuale della teoria e delle applicazioni di metodi di ordinamento per l'analisi di pericolo e rischio, quali EURAM (European Union Risk Ranking Method), confrontare diversi metodi di ordinamento applicandoli a dati definiti in base all'informazione che sarà disponibile per tutte le sostanze chimiche secondo il REACH, analizzare l'impiego combinato di metodi chemiometrici e di analisi decisionale per l'ordinamento, contribuire alla stesura delle linee guida in materia di prioritizzazione per il REACH. Era inoltre obiettivo del progetto lo sviluppo di un software per l'applicazione dei diversi metodi di ordinamento analizzati. Il software si chiama DART (Decision Analysis by Ranking Techniques) ed è un potente ma anche semplice strumento disegnato per l'ordinamento delle sostanze chimiche in funzione del loro impatto sull'ambiente e sull'uomo secondo le più recenti tecniche di ordinamento. DART è stato commissionato dall'European Chemicals Bureau a Talete srl (<http://www.talete.mi.it/>). Questo software è gratuitamente scaricabile dal sito dell'European Chemicals Bureau (<http://ecb.jrc.it/qsar/qsar-tools/>), come strumento disponibile per ricercatori scientifici e per chiunque abbia un interesse nell'applicazione di metodi di ordinamento. DART è infatti uno strumento utile non solo nel contesto del REACH, ma anche nel contesto di altre normative per le

sostanze chimiche e in senso più generico per la ricerca scientifica.

Diversi metodi di ordinamento, grossolanamente classificati come metodi di ordinamento totale (anche chiamati scalari) e parziale (anche chiamati vettoriali), sono implementati in DART. Questi metodi fanno parte dei criteri multipli decisionali (MCDM, Multi-Criteria Decision Making techniques) e vengono utilizzati per l'ordinamento delle sostanze chimiche in funzione di più criteri considerati rilevanti per l'analisi di rischio. Pertanto ciascuna sostanza è descritta da più proprietà (ad esempio PBT, tipo di utilizzo, volume di produzione) che vengono aggregate in una unica funzione di ranking utilizzata per definire l'ordinamento finale delle sostanze.

I metodi di ordinamento totale (scalari) combinando le diverse proprietà in un'unica funzione scalare di *ranking* generano sempre una sequenza totalmente ordinata delle sostanze. Tuttavia l'ordinamento ottenuto con una funzione scalare di *ranking* può essere diverso da quello ottenuto considerando ciascuna proprietà singolarmente e questo è dovuto al fatto che tra le proprietà considerate possono esserci delle contraddizioni. L'ordinamento parziale è un approccio vettoriale che tiene conto del fatto che non tutte le sostanze sono necessariamente direttamente confrontabili tra loro perché, quando si considerano contemporaneamente molte proprietà, è probabile che ci siano contraddizioni e, in particolare, maggiore è il numero di proprietà e maggiore è la probabilità che vi siano delle contraddizioni.

Poiché per ciascuna proprietà è necessario esplicitare se la condizione ottimale è soddisfatta da un valore minimo o massimo della proprietà, diverse funzioni (linea-

re, sigmoide, logaritmica, esponenziale, parabolica, triangolare...) sono disponibili in DART. Uno schema di pesatura è inoltre implementato nel software in modo tale da consentire di tener conto di una eventuale diversa importanza delle proprietà nel processo decisionale. I metodi di ordinamento disponibili in DART possono essere applicati anche a insiemi di dati caratterizzati dalla presenza di dati mancanti.

Nella prima fase del progetto di ricerca sui metodi di ordinamento era emerso che la maggior parte di questi metodi di ordinamento e, in modo particolare la tecnica dei diagrammi di Hasse, quando applicati a un elevato numero di sostanze chimiche, descritte da numerose proprietà, perdono di efficacia generando diagrammi complessi, poco leggibili e poco interpretabili. Come già evidenziato da precedenti studi sui metodi di ordinamento, questi limiti possono essere facilmente superati combinando i metodi di ordinamento con altre tecniche statistiche, quali clustering, Principal Component Analysis (PCA) o Multidimensional scaling. Pertanto, per poter applicare i metodi di ordinamento a grandi matrici di dati, è necessario un pretrattamento dei dati mediante queste tecniche. Uno degli obiettivi della seconda fase del progetto di ricerca è stato pertanto l'implementazione in DART di diverse tecniche di pretrattamento dei dati al fine di rendere DART uno strumento appropriato per l'analisi delle sostanze chimiche prevista dal REACH.

Un altro software sviluppato dall'European Chemicals Bureau è Toxtree, uno strumento user-friendly per la stima della tossicità delle sostanze chimiche gratuitamente scaricabile dal sito dell'European Chemicals Bureau (<http://ecb.jrc.it/qsar/qsar-tools/>).

Questo software consente di classificare le sostanze di interesse mediante alberi decisionali. In particolare sono implementati in Tox-tree i seguenti metodi: classificazione secondo le regole di Cramer, lo schema di Verhaar per la predizione del modo di azione della tossicità, un metodo per la stima della irritazione su pelle e potenziale di corrosione, secondo le regole pubblicate in "The Skin Irritation Corrosion Rules Estimation Tool (SICRET)" e, aggiunto recentemente, un metodo per la stima di mutagenicità e carcinogenicità delle sostanze in base alle regole pubblicate da Benigni *et al.*⁴.

Il metodo di Cramer classifica le sostanze chimiche mediante un albero decisionale che comprende 33 regole di struttura nelle tre seguenti classi strutturali: classe I, semplici strutture chimiche con efficiente metabolismo che determina un basso livello di tossicità; classe III, sostanze per le quali vi è il sospetto di una significativa tossicità o che hanno gruppi funzionali reattivi; classe II, sostanze dal comportamento intermedio.

Lo schema di Verhaar per la predizione del modo di azione della tossicità suddivide le sostanze chimiche in quattro classi strutturali secondo la pubblicazione di Verhaar *et al.*⁵. La prima classe è composta dalle sostanze narcotiche non polari, la seconda da sostanze narcotiche polari, la

terza da sostanze reattive e la quarta da sostanze che agiscono secondo uno specifico meccanismo di azione.

La stima della irritazione su pelle e del potenziale di corrosione è implementata secondo le regole descritte nei lavori di Gerner *et al.*⁶, Walzer *et al.*⁷ e Hulzebos *et al.*⁸. Infine il metodo per la stima del potenziale di mutagenicità e carcinogenicità delle sostanze è fondato su una serie di Structural Alerts (SA) e su un certo numero di relazioni quantitative struttura-attività (QSARs). Per i dettagli in merito alle Structural Alerts (SA) e i modelli QSARs si rimanda all'articolo originale.

References

1. Office for Official Publications of the European Communities (OPOCE). 2006. Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC. Off J Eur Union, L 396/1 of 30.12.2006. [<http://publications.europa.eu>].
2. Office for Official Publications of the European Communities (OPOCE). 2006. Directive 2006/121/EC of the European Parliament and of the Coun-

cil of 18 December 2006 amending Council Directive 67/548/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances in order to adapt it to Regulation (EC) No 1907/2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) and establishing a European Chemicals Agency. Off J Eur Union, L 396/850 of 30.12.2006.

3. "Ranking Methods: Theory and Applications" in the series "Data Handling in Science and Technology" going to be published by Elsevier in 2008. Editor R. Todeschini and M. Pavan.
4. The Benigni / Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity – a module of ToxTree", by R. Benigni, C. Bossa, N. Jeliakova, T. Netzeva, and A. Worth.
5. Verhaar H.J.M., Van Leeuwen C., Hermens J.L.M., Classifying Environmental Pollutants. 1: Structure-Activity Relationships for Prediction of Aquatic Toxicity, Chemosphere, Vol.25, No.4, pp.471-491, 1992.
6. Gerner, I., Schlegel, K., Walker, J.D. and Hulzebos, E. Use of Physicochemical Property Limits to Develop Rules for Identifying Chemical Substances with no Skin Irritation or Corrosion Potential, QSAR Comb. Sci. 2004, 23, pp.726-733.
7. Walker, J.D., Gerner, I., Hulzebos, E., Schlegel, K. The Skin Irritation Corrosion Rules Estimation Tool (SICRET), QSAR Comb. Sci. 2005, 24, pp.378-384.
8. Hulzebos, E., Walker, J.D., Gerner, I., Schlegel, K. Use of structural alerts to develop rules for identifying chemical substances with skin irritation or skin corrosion potential, QSAR Comb. Sci. 2005, 24, pp.332-342.

Studi Preclinici:

Approccio Tossicologico al farmaco antitumorale

Paolo Colombo e Marco Brughera

È ben noto che prima di poter utilizzare nuovi farmaci in sperimentazione clinica è necessario che questi vengano preventivamente

testati in una batteria di studi preclinici. Questo per garantire che le prime persone che vengono esposte ad un nuovo farmaco (in gene-

re dei volontari sani) non vadano incontro ad effetti indesiderati. Più in particolare la ricerca farmaceutica preclinica si adoperava, oltre

che per definire una dose sicura di primo utilizzo clinico, per determinare il profilo di tossicità dei composti (identificazione organo bersaglio), per misurarne l'esposizione sistemica, per stimarne i margini di sicurezza (es. indice terapeutico) ed infine per identificare i parametri per un adeguato monitoraggio clinico.

Generalmente le tipologie di studi da eseguire e la loro durata sono descritte in linee guida internazionali a cui ci si deve attenere per ottenere l'autorizzazione alle varie fasi della sperimentazione clinica e alla registrazione (International Conference on Harmonization, ICH guidelines S1-S7 e M3). Questo è stato frutto di una impegnativa collaborazione delle tre maggiori aree industrializzate - Stati Uniti, Giappone ed Europa - a partire dall'inizio degli anni '90 (ICH di Bruxelles 1991).

Esistono tuttavia delle classi di farmaci per le quali sono necessa-

rie linee guida dedicate e talvolta programmi di sviluppo *ad hoc*, come per i prodotti biotecnologici (ICH S6) che presentano delle problematiche particolari, basti pensare alla specie-specificità nelle risposte farmacodinamiche o all'immunogenicità.

Per altre categorie di sostanze è invece venuto a mancare questo sforzo congiunto, lasciando una certa libertà di approccio alle aziende o alle istituzioni che volevano sviluppare una nuova molecola, come è il caso dei farmaci antitumorali. Per questi ultimi infatti, pur essendo farmaci intesi per indicazioni salvavita, o comunque dove sussiste un chiaro *unmet medical need*, non esiste una linea guida internazionalmente riconosciuta. Se da un lato questo può significare una certa libertà di approccio, dall'altro può lasciare dei dubbi riguardo l'adeguatezza dei programmi proposti

o portare comunque ad un utilizzo non ottimale di risorse e animali da laboratorio.

Gli antitumorali in genere ed in particolare i citotossici (le molecole ad oggi più utilizzate ma sostituite nello sviluppo attuale da composti più mirati ed "intelligenti") sono caratterizzati molto spesso da tossicità marcata e scarsa maneggevolezza, in quanto già alle dosi terapeutiche cominciano ad apparire degli effetti avversi. Risulta quindi scarsamente applicabile lo stesso scenario di sviluppo preclinico previsto per composti standard dal momento che l'intensità della dose, piuttosto che la frequenza e durata dei trattamenti, gli *endpoints* clinici, nonché alcune tipologie di studi preclinici (es. batteria di genotossicità, studi di riproduzione etc), vengono a perdere di significato (Tab.1).

Alcune tipologie di studio sono dipendenti dal tipo di molecola e dal suo meccanismo di azione.

Tab 1. Programma Indicativo di Sviluppo Preclinico per un Farmaco Antitumorale

| Tossicologia Generale | Sistema <i>in vitro</i> | Specie roditrice | Specie non-roditrice |
|---|-------------------------|------------------|----------------------|
| - Dose singola/DRF | - | X | X |
| - Dose singola "regolatorio" # | - | X | - |
| - Dose ripetuta/DRF | - | X | X |
| - Dose ripetuta/ciclica "regolatorio" § | - | X | X |
| Farmacologia / Safety Pharmacology | | | |
| - Cardiovascolare <i>in vitro</i> (Ikr) | (X) | - | - |
| - Cardiovascolare <i>in vivo</i> (telemetria) "regolatorio" | - | - | X |
| - Test respiratorio "regolatorio" | - | (X) | - |
| - Test comportamentale (Irwin's) "regolatorio" # | - | (X) | - |
| Farmacocinetica | | | |
| - Livelli plasmatici dopo singola somministrazione IV/OS | - | X | X |
| Teratogenesi | | | |
| - Tests <i>in vitro</i> (WEC, micromass, FETAX etc) | (X) | - | - |
| - Segmento II (ICH stage C-D) | - | (X) | (X) |
| Genotossicità | | | |
| - Test di Ames | X | - | - |
| - Aberrazione cromosomica | (X) | - | - |
| Altre Attività <i>ad hoc</i> | | | |
| - Test di mielotossicità, di emolisi, irritazione etc | X | - | - |
| - Studi metabolismo (microsomi e/o epatociti) | X | - | - |
| - Valutazione legame proteico, assorbimento etc | X | - | - |

generalmente condotti nello stesso studio; § mimando lo scenario clinico

Legenda

DRF = Dose Range Finding; "regolatorio" = condotto in accordo alle GLP/BPL (Buone Pratiche di Laboratorio); Ikr = potassium channel; WEC = rat Whole Embryo Culture; FETAX = Frog Embryo Teratogenesis Assay

L'eventuale valutazione della tollerabilità locale e l'impatto sulla fertilità è compresa negli studi ripetuti.

In tutte le attività sono misurati i livelli plasmatici ottenuti o le concentrazioni utilizzate, indispensabili per una corretta estrapolazione del dato sia verso gli studi di farmacologia (efficacia) che per quelli clinici.

Inoltre nella valutazione clinica di farmaci oncologici raramente sono coinvolti volontari sani, se non per composti non-genotossici e quando esistono necessità particolari (es. *microdosing* o *exploratory IND*). Questo coinvolgimento di pazienti già dalla fase I esige che non solo la dose iniziale proposta debba essere sufficientemente "sicura", ma che inoltre non debba essere troppo lontana da un livello potenzialmente efficace, rendendo altrimenti non etica l'inclusione dei pazienti stessi nello studio.

Vi è in più una chiara differenza e potenzialmente un diverso programma nell'ambito della stessa categoria tra le *small molecules* e i prodotti biologici, così come nell'ambito delle prime tra citotossici e non-citotossici (es. farmaci che agiscono sul ciclo cellulare o interferendo con i *signaling pathways* o ancora inibendo l'angiogenesi). Scopo principale dello sviluppo preclinico per queste molecole salvavita è di arrivare ad una registrazione veloce per rendere disponibile ai pazienti una terapia per indicazioni dove c'è una chiara necessità in termini di prolungamento di aspettativa di vita, di miglioramento della qualità della stessa o, quando possibile, di guarigione.

L'assenza di chiare indicazioni internazionalmente riconosciute

ha comportato la preparazione di documenti più o meno ufficiali su base regionale: l'EMA ha messo a disposizione dal gennaio 1999 una linea guida ufficiale focalizzata sui citotossici (SWP/997/96). La FDA ha preparato una pubblicazione (DeGeorge, CCP 1998), ma non un documento ufficiale, e sta attualmente lavorando su una linea-guida per farmaci oncologici biologici e non; mentre la MHLW giapponese sta scrivendo un documento che invece non include i biologici. Il rischio reale è di avere ancora una volta un approccio non armonizzato con l'esistenza di innumerevoli suggerimenti che possono rendere difficoltoso uno sviluppo globale. Con lo scopo di indirizzare questo aspetto, all'inizio del 2007 è stata presa dall'ICH la decisione di muoversi nella direzione della preparazione di una linea guida armonizzata per i prodotti oncologici: il primo step della preparazione è previsto entro il 2007 (meeting di Yokohama) ed un documento in draft sarà disponibile nel 2008 per consultazione regolatoria e discussione su base regionale, in modo da poter avere, in accordo agli steps ICH, un'edizione finale della procedura e conseguente entrata in vigore per il 2010. Oltre alla già citata armonizzazione dell'approccio la nuova linea guida terrà in considerazione le diverse classi terapeutiche (biologici e *small molecules* con diversi meccanismi di azione, escludendo vaccini e terapia genica e cellulare) e le ultime acquisizioni sulla biologia dei tumori, nonché definirà l'adeguatezza delle specie da utilizzare, la tipologia e durata degli studi preclinici richiesti a seconda delle fasi di sviluppo.

In conclusione, considerando in

genere la complessità e la criticità dello sviluppo di prodotti farmaceutici e le peculiarità dell'approccio ai composti antitumorali, per poter proporre ed eseguire programmi adeguati e rapidi è richiesta una esperienza specifica nel campo oncologico, che garantisca di mettere a disposizione in tempi ristretti molecole con potenziale terapeutico e ben tollerate. Specialmente in attesa di linee guida internazionalmente riconosciute e sempre più necessarie per garantire approcci univoci e con ridotto impatto su risorse e animali, l'esperienza pregressa nell'area terapeutica è indispensabile anche per indirizzare lo sviluppo clinico di questi farmaci, aiutando nella scelta della *schedule*, della *dose-escalation*, dell'identificazione di segni di efficacia o della modulazione del *target* congiunta ai dati farmacocinetici (PK/PD).

Bibliografia

- ICH M3: "Non-clinical safety studies for the conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals" – November 2000.
- "Regulatory Considerations for Preclinical Development of Anticancer Drugs" J.De George et al; Cancer Chemotherapy and Pharmacology (1998) 41; 173-185.
- "Note for guidance on the Pre-clinical evaluation of anticancer medicinal products" EMA, SPMP/SWP/997/96, effective January 1999.
- "Toxicological Testing of Cytotoxic Drugs" P.Colombo et al – International Journal of Oncology 19: 1021-1028, 2001.
- "Studi Preclinici: metodologie e rilevanza per la sperimentazione sull'uomo" C.Bernardi e M. Brughera – SITOX informa, Dicembre 2006.
- "Aspetti di sicurezza nella sperimentazione con prodotti biologici" A Meneguz – SITOX informa, Dicembre 2006.
- "S9 Preclinical Guideline on Oncology Therapeutic Development" Final Concept Paper; April 30, 2007.

Young Investigator Award

Il Presidente, il Consiglio Direttivo e il Direttore di SITOX Informa si congratulano con la Prof.ssa Emanuela Corsini che ha vinto il **Young Investigator Award al SOT 2008 (Immunotoxicology Specialty Section della Society of Toxicology)**

Il premio viene dato ad un ricercatore che, attraverso il suo lavoro, abbia contribuito significativamente alla ricerca nel campo

dell'immunotossicologia. Per quanto riguarda la vincitrice del premio 2008, il suo contributo nell'ambito dell'immunotossicologia risulta così articolato:

A. Studio in vivo ed in vitro del meccanismo d'azione di irritanti ed allergeni cutanei.

B. Messa a punto di metodi alternativi in vitro per identificare sostanze potenzialmente immunotossiche.

C. Valutazione in vivo ed in vitro degli effetti sul sistema immunitario a seguito di esposizione a sostanze immunotossiche e caratterizzazione del loro meccanismo d'azione.

D. Studio del contributo dell'immunosenescenza nella suscettibilità a sostanze immunotossiche.



Al termine della premiazione una foto ricordo di Emanuela con i suoi "mentori" in ordine da sinistra Mike I. Luster, Henk Van Loveren e I. Kimber

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 X - N. 3
Aprile 2008

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente:
Giorgio Cantelli Forti

Presidente-eletto
Marina Marinovich

Consiglieri:

Marco Brughera
Orazio Cantoni
Enzo Chiesara
Carlo Locatelli
Annarita Meneguz
Sergio Raimondo

Segretario: *Maria Enrica Fracasso*

Direttore Responsabile: Patrizia Hrelia

Comitato Editoriale: Carlo Locatelli, Annarita Meneguz, Marina Marinovich

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

Periodicità: quadrimestrale



Fondazione Salvatore Maugeri
IRCCS



SOCIETÀ ITALIANA
DI TOSSICOLOGIA



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA
E TERAPIA MEDICA

Antidotes in Depth 2008 and Chemical Emergencies Clinical and Public Health Issues International Continuing Education Course in Clinical Toxicology Pavia, 15-17 Maggio 2008

Centro Congressi, Istituto Scientifico di Pavia
IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri
Via Maugeri 10, Pavia

15 MAGGIO, GIOVEDÌ
Ore 8.40 - 18.30

Antidoti nelle intossicazioni da cianuri e da esteri organofosforici (EOF) e carbamati
C Locatelli (Pavia), FJ Baud (Parigi), A Giampreti (Pavia), M Wilks (Basilea), A Valli (Pavia)

Antidoti: prove di efficacia
P Hantson (Bruxelles), P Botti (Firenze), G Vezzani (Fidenza)

Alcoli e sostanze d'abuso
G Bacis (Bergamo), ML Farina (Bergamo), D Lonati (Pavia), R Butera (Pavia), V Petrolini (Pavia), H Kupferschmidt (Zurigo), P Papa (Pavia), R Zoppellari (Ferrara), A Pignataro (Palermo), C Volpe (Napoli)

16 MAGGIO, VENERDÌ
Ore 8.40 - 18.30

L'Emergenza chimica nell'industria e il sistema di Protezione Civile
M Greco (Roma), M Leonardi (Roma), L Moscatelli (Roma), C Locatelli (Pavia), V Petrolini (Pavia)

L'emergenza NBCR
R Compagnucci (Roma), V Costanzo (Roma), G Gai (Roma), P Dargan (Londra), C Cusin (Venezia)

L'emergenza chimica industriale e NBCR: l'organizzazione e la risposta dei sistemi territoriale e ospedaliero
M Raimondi, A Comelli (Pavia), I Casagrande (Alessandria), A Muni (Alessandria), A Morra (Torino), M Raimondi (Pavia)

17 MAGGIO, SABATO
Ore 8.40 - 18.30

Il botulismo nell'adulto e nel bambino
E Di Florio, C Volpe (Napoli), L Fenicia (Roma), C Montecucco, O Rossetto (Padova), L Da Dalt (Padova), D De Medici, F Anniballi (Roma), E Alfonsi (Pavia), A Russo (Roma), D Lonati (Pavia)

Patologie e procedure nell'ingestione di caustici e corrosivi
A Vitale (Avellino), S Vecchio (Pavia), AM Ferrari, A Notarpaolo (Reggio Emilia), A Vitale (Avellino), A Rossi (Milano), A Giampreti (Pavia), G Ricci (Verona), ML Farina (Bergamo), C Locatelli (Pavia)

Comitato Scientifico

| | | |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------|
| F.J. Baud (Parigi) | P. Danesino (Pavia) | C. Locatelli (Pavia) |
| C. Bertolotto (Roma) | M. di Camarò (Roma) | C. Lucchina (Milano) |
| A. Braschi (Pavia) | P. Di Pietro (Genova) | L. Marzchi (Milano) |
| L. Brusaporci (Milano) | A. Fanuzzi (Milano) | L. Munzi (Pavia) |
| A. Calligaris (Pavia) | A.M. Ferrari (Reggio Emilia) | M. Marinovich (Milano) |
| G. Cantelli Forti (Tolosa) | G.M. Frigo (Pavia) | A. Morra (Torino) |
| A. Caputi (Messina) | G. Gal (Pavia) | L. Vellucci (Pavia) |
| I. Casagrande (Alessandria) | L. Cattinoni (Milano) | A. Vitale (Avellino) |
| E. Chiossari (Milano) | D. Greco (Roma) | A. Volpini (Roma) |
| F. Comparsucci (Roma) | M. Greco (Pavia) | M. Wilks (Basel) |
| M. Costa (Roma) | P. Hantson (Bruxelles) | |
| V. Costanzo (Roma) | H. Kupferschmidt (Zurigo) | |

Segreteria Scientifica

SERVIZIO DI TOSSICOLOGIA
Centro Antiveneni di Pavia
Centro Nazionale di Informazione Tossicologica
IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri
Via Maugeri, 10 - 27100 Pavia
Tel. 0382 26261 - Fax 0382 24605
e mail: cnit@ism.it
www.cavpavia.it

Segreteria Organizzativa

Dr.ssa Ilda Cosorani
Società Italiana di Tossicologia - SITOX
Viale Abruzzi, 32
20131 Milano
Tel +39 02 29520311
Fax +39 02 29520179
E mail: sitox@scogr.it

Richiesto il patrocinio di

Dipartimento della Protezione Civile - Presidente del Consiglio dei Ministri
Ministero della Salute
Dipartimento dei Vigili del Fuoco, del Soccorso Pubblico e della Difesa Civile, Ministero dell'Interno
Assessorato alla Sanità della Regione Lombardia

Associazione Italiana di Medicina delle Catastrofi (AIMC)
Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI)
Società Italiana di Farmacologia (SIF)
Società Italiana di Medicina d'Emergenza - Urgenza (SIMFU)

Società Italiana di Medicina d'Urgenza Pediatrica (SIMRUP)
Società Italiana di Pediatria (SIP)
Società Italiana Sistema 118 (S.I.S. 118)

RICHIESTO ACCREDITAMENTO ECM