

Editoriale

Sarah Vecchio

Si chiude un anno che ha visto due eventi importanti per la Società. La proroga dell'attuale Consiglio Direttivo, con lo scopo di portare avanti le iniziative e i progetti il cui sviluppo è stato rallentato dalla pandemia e di gettare nuove basi per i colleghi che verranno, e il ritorno in presenza al 20° Congresso Nazionale SITOX. Poter ricominciare a confrontarci direttamente con i colleghi in un clima socievole e operativo ha certamente rappresentato un nuovo ulteriore stimolo per le progettualità e i campi di interesse di ciascuno di noi, come sempre estremamente eterogenei, ma per questo funzionali l'uno per l'altro in una prospettiva di crescita e approfondimento.

In tal senso le parole della Senatrice Elena Cattaneo, che ha tenuto la lettura magistrale di apertura del Congresso, hanno toccato tutti noi tossicologi allo stesso modo, ricordandoci l'importanza del nostro ruolo nella società

civile a difesa della verità scientifica e della sicurezza del cittadino. Anche per questo SITOX ha da tempo scelto, in particolare sotto la spinta dell'attuale Presidente Corrado Galli, di mettersi in gioco e di identificare un proprio preciso ruolo nel campo della comunicazione scientifica a numerosi e differenti livelli, per confermarsi punto di riferimento per le problematiche di ordine tossicologico che interessano la salute e l'opinione pubblica. Dalle vetrine *social* alla presenza ai tavoli di altre società scientifiche, dai pareri forniti in qualità di esperti alle diverse agenzie governative e regolatorie al blog gestito direttamente da SITOX, dal sito rinnovato alle interviste rilasciate sulle tematiche di volta in volta emergenti, dove sia necessario fare chiarezza in modo corretto ed autorevole, fino all'attività formativa con corsi e webinar. SITOX comunica, forma e informa, sulla base del principio dell'onestà intellettuale e del rigore scientifico e metodologico.

In questo numero della rivista abbiamo scelto di riprendere alcuni temi trattati in occasione dell'ultimo Congresso, mantenendo come sempre un approccio multidisciplinare nella scelta degli argomenti. Ma non a caso la lettura inizia con l'impatto che il Congresso ha avuto nel mondo dei *media*, che hanno raccolto gli stimoli offerti dalla Società per trattare e chiarire questioni e temi di attualità. Toccheremo poi punti di interesse relativi allo sviluppo dei dispositivi medici a base di sostanze, le questioni aperte dal consumo di cannabis in termini di *trends* emergenti e impatto sulla salute dell'utilizzatore e pubblica in generale, le opportunità e i rischi derivanti dalle tossine naturali, per chiudere con una riflessione sulla percezione del rischio attualmente attribuito a sostanze di origine naturale e di natura chimica.

Chiudo questa breve introduzione con l'augurio che anche SITOX Informa possa sapersi trasformare per andare a rivestire un ruolo

Indice:

Editoriale

S. Vecchio pag. 1

La SITOX sui media: il racconto del 20° Congresso Nazionale della Società da parte dei mezzi di informazione

M. Pivato pag. 2

Chiarezza e ostacoli del Regolamento Europeo 2017/745 nello sviluppo di dispositivi medici a base di sostanze

P. Hrelia, I. Andreini pag. 4

Consumo di cannabis. Introduzione a *trends*, implicazioni cliniche e questioni aperte

S. Vecchio, L. Somaini, G. Mannaioni pag. 7

Tossine naturali: opportunità e rischi

M. Pelin, A. Tubaro pag. 11

Chi dobbiamo temere: l'uomo o la natura?

F. Bushati pag. 13

lo sempre più efficace, moderno ed attuale all'interno degli obiettivi comunicativi della Società, continuando ad ospitare le tematiche che sono nell'interesse di tutti noi in uno spazio ancora più stimolante e attrattivo.

La SITOX sui media: il racconto del 20° Congresso Nazionale della Società da parte dei mezzi di informazione

Marco Pivato
DNA Media Lab

Dipendenze patologiche, integratori alimentari ed *energy drink*. In estrema sintesi sono queste le tematiche che hanno attratto più di altre i professionisti dell'informazione presenti al 20° Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia (SITOX), dal 25 al 27 ottobre, a Bologna. Alcuni giornalisti (soprattutto redattori di riviste del settore medico-scientifico), erano presenti in loco. Molti altri hanno invece seguito l'evento, attraverso i comunicati stampa, le note stampa (informazioni telegrafiche di poche righe) e la calendarizzazione di interviste precedenti, durante e dopo l'evento. L'elenco di cui sopra è però soltanto una analisi grezza: va motivata e argomentata. A essere precisi, se parliamo di dipendenze patologiche, a stimolare la penna è stato *in primis* il macrotema della cannabis: i quotidiani *La Repubblica* e *La Stampa* (D. Michielin, *Dipendenze, quanto piace ai ragazzi la cannabis "potenziata"*, *La Repubblica*, 26 ottobre 2021 e *La Stampa*, *Ibid*), soprattutto, vi hanno dedicato molto spazio, ma anche la rivista divulgativa *Focus*, con un vero e proprio speciale (E. Meli, *Come agisce la droga sul cervello*, *Focus*, 23-11-2021), interamente dedicato agli stupefacenti per uso ludico. Da aspettarselo: l'interesse nei confronti della cannabis da parte dei mass media è ampiamente motivato, dal momento che i suoi principi attivi rivestono numerosi ruoli: come sostanza d'abuso, formulata nella versione "*light*" e, ancora, in qualità di farmaco. Il tema è inoltre trasversale: medico-scientifico, ma anche sociologico.

Ecco perché la problematica è comparsa sia su inserti dedicati a salute e benessere, sia in primo piano nella cronaca. Va detto, inoltre, che il tema non dà soltanto spunti per articoli che si fanno leggere con facilità, ma incuriosisce gli stessi professionisti dell'informazione, ai quali non è sempre chiara la differenza tra i prodotti: che differenza c'è tra una canna e la cannabis *light*? Quest'ultima è stupefacente? In più, nel condividere il palco mediatico, i riflettori sul THC si sono allargati per fornire lumi anche sul CBD. Anche in questo caso: cosa è? È stupefacente? È utile come farmaco? Spaventa, tuttavia, il fatto che uno *status symbol* intergenerazionale, proprio come lo spinello, abbia spolverato, durante le trattative tra Ufficio Stampa e mass media, lo slogan «In fondo non ha mai ucciso nessuno». Uno slogan poco fortunato giacché, per inquadrare il fenomeno, dovremmo contare anche i sinistri stradali fatali secondari all'assunzione della stessa sostanza. Un'occasione in più, però, per poter sfatare l'artificiosa distinzione tra droghe "leggere" e "pesanti", scientificamente senza senso. Non solo, se è vero che a certe dosi e addizionata di altre sostanze di sintesi, la cannabis è diventata, negli ultimi quindici anni, potenzialmente letale e in grado di produrre danni permanenti. Proprio come durante i precedenti Congressi la cannabis ha dato il gancio per documentare le Nuove sostanze psicoattive (NPS). Su questo fronte (in fase di trattative precongressuali) ha stupito numerosi giornalisti la possibilità di progettare molecole capaci di rendersi "invisibili" per diverso tempo agli *screening* e tecnicamente legali, dal momento che le modifiche introdotte a un principio attivo stupefacente, per quanto lievi, hanno diversificato il già florido mercato, in attesa di individuazione e segnalazione. Più di una testata giornalistica (a partire da un lancio dell'agenzia di stampa ANSA) ha parlato di "uno tsunami" di droghe in arrivo. Una metafora giornalistica che ricorda, anzi riprende, quelle degli ultimi anni Sessanta del secolo scorso, quando una "ondata" di acido lisergico e affini stava travolgendo il sud degli Stati Uniti.

Nozioni e definizioni sono aumentate nel tempo, generando confusione tra i cronisti non addetti ai lavori. Una confusione, però,

che ha generato proprio in questa categoria professionale volontà di capire e fare ordine. “Stare sul pezzo”, quindi non è semplice, per chi si occupa di informazione. È però in questo contesto che il congresso ha centrato in pieno la sua vocazione, intento cioè a formare chi informa sulla complessità del quadro, che comincia proprio dal concetto di “dose”. È facile concentrarsi esclusivamente sulle caratteristiche intrinseche delle sostanze pericolose per l'uomo – ha spiegato il Presidente Galli all'inserto “Specchio” de *La Stampa*, presentando l'imminente Congresso, secondo l'esclusiva concordata con il quotidiano – e dimenticarsi del concetto di “dose”, già enunciato, cinque secoli fa, dal padre della tossicologia moderna Paracelso, incontrovertibile assioma che recita: “Omnia venenum sunt: nec sine veneno quicumquam existit. Dosis sola facit, ut venum non fit”. Nello stesso articolo (M. Pivato, *La sottile linea del danno*, *La Stampa*, inserto Specchio, 26 settembre 2021), a partire dal titolo si andava nel particolare: “Per ogni sostanza è [...] possibile calcolare una dose giornaliera accettabile (DGA), un valore che rappresenta la quantità di una sostanza che un uomo, in base al suo peso, può assumere senza rischio, giornalmente e per tutta la vita senza effetti avversi, allo stato attuale delle conoscenze”. Un concetto, quello di “dose”, utile a orientare gli operatori dell'informazione nel mare magnum di nomi e concetti legati al tema degli stupefacenti. Una opportunità (questa senz'altro da segnalare) che avrebbe potuto darci l'occasione di entrare nel merito di un paio di temi fondamentali per SITOX, come il caso del glifosato, oppure quello dei dolcificanti come aspartame. “Argomenti troppo divisivi” è stata la giustificazione nella maggior parte delle proposte dell'Ufficio Stampa: se ci dimostrate che entrambe le sostanze non danno tossicità alle dosi consentite, come residuo alimentare, “potemmo perdere lettori”. Un calcolo furbo, ma non isolato: numerose e importanti testate hanno, per esempio, deciso, come da norme editoriali, di non affrontare il tema della sperimentazione animale. Di nuovo: argomento troppo divisivo e in quanto tale meglio evitarlo per non perdere lettori, schierandosi da una parte o dall'altra.

La vocazione del congresso, concentrato sul

tema della dose, è stato un timone importante in altri casi. Per esempio quando altri giornali si sono interessati a integratori ed *energy drink* (Soprattutto *La Stampa*, *La Repubblica* e una platea di testate specialistiche come *AboutPharma*, *Doctor33*, *Il Farmacista online* e molti altri): “A quante tazzine di caffè espresso corrisponde una lattina di *energy drink*?”, chiedevano spesso i giornalisti, oppure: “Quanto THC c'è in una “canna da strada”, nella versione *light* e nel farmaco?”. È risultata allora presto chiara, a chi scriveva, la necessità di fare distinzione tra sostanza in sé e dose assunta. Temi, a loro volta, che chiedono di maneggiare con consapevolezza la semantica, quando si parla di “rischio” e quando si parla di “danno”.

Il concetto di “dose” per altro è risultato chiaro, anche al cronista, quando si apriva il capitolo degli integratori alimentari (un tema da quotidiani nazionali, a cui hanno fatto seguito però presto testate minori come *Il Messaggero*, *La Gazzetta di Mantova*, *La Provincia*, *Il Tempo*, *La Nuova*, *Affari italiani* e molti altri). A proposito di testate minori, va segnalato che quest'anno, con la fusione tra le proprietà di *La Repubblica* (l'ex Gruppo Espresso) e GEDI News Network (che edita *La Stampa* e una infinità di testate locali), lo stesso articolo, con il medesimo titolo, ha consentito di apparire contemporaneamente su più giornali: quelli posseduti, rispettivamente, dagli imprenditori De Benedetti e Agnelli. Oltre a quelli già richiamati vanno nel computo anche *L'Espresso* e *Huffington Post Italia*. Ciò è stato possibile grazie alla legge sulle “Sinergie editoriali”, prevista dal Contratto Nazionale di lavoro giornalistico (Art. 43). Noterete, infatti, che nella sezione Rassegna Stampa del sito www.sitox.org, si trovano molte tematiche e titoli identici ripetuti su giornali diversi.

Rimanendo alla disamina della rassegna stampa, alla lista delle tematiche di maggior richiamo vanno aggiunti i dispositivi per il riscaldamento del tabacco e le e-cig (G. Melina, *Ok se serve a chiudere con le bionde*, *Il Messaggero*, 30-11-2021), ma anche il GHB, battezzato dai mass media “La droga dello stupro”. Bene ha fatto, in questo caso, la giornalista Cristina

Tognaccini di *AboutPharma*, quando ha sottolineato, su questo piano, che lo stesso effetto sedativo e disinibente può essere provocato anche da una ingestione considerevole di alcol etilico oppure di benzodiazepine (C. Tognaccini, *Troppo stigma sul Ghb. È un farmaco vero, non “droga dello stupro”, AboutPharma*, 08-11-2021), semplice da ritrovare sul web, con il virgolettato attribuito dalla Dott.ssa Vecchio.

Chiarezza e ostacoli del Regolamento Europeo 2017/745 nello sviluppo di dispositivi medici a base di sostanze

Patrizia Hrelia*, Isabella Andreini**
*Università di Bologna, **Akros Bioscience

Nel corso del XX Congresso SITOX a Bologna, il Simposio **“Dispositivi Medici a base di sostanze: quali sfide?”** ha rappresentato una preziosa occasione di confronto sull’inquadramento di questa tipologia di dispositivi medici ora regolati dalla Regola 21 del Regolamento Europeo 2017/745 che si applica dal 26 maggio 2021 e che ha abrogato la Direttiva Europea 93/42/CEE.

Abbiamo ascoltato i punti di vista dei vari attori coinvolti nello sviluppo o nella revisione dei fascicoli tecnici dei dispositivi medici. I relatori rappresentavano **l’organismo notificato** (ON) dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS); con Roberta Marcoaldi, direttrice dell’ON ISS, **il farmacologo** con Marco Racchi, docente di farmacologia dell’Università di Pavia; **il tossicologo** con Emanuela Testai, dirigente del Dipartimento Ambiente e Salute dell’ISS; il fabbricante con Stefano Garetto della Natural Bio-Medicine (Gruppo Aboca); **l’azienda di servizi** analitici e documentali con Claudio Angelinetta di Bio-Basic.

I dispositivi medici (DM) rappresentano una vasta categoria di prodotti per la prevenzione, diagnosi, controllo, terapia o attenuazione di una malattia, di una ferita o di un handicap. Un ampio gruppo di dispositivi è rappresentato

da quelli a base di sostanze (*Medical Devices Made of Substances* – MDMS) che spesso sono miscele complesse di prodotti di origine naturale e che si distinguono dai farmaci non per l’indicazione, ma per la modalità di azione. Nell’attuale Regolamento 2017/745 (come già succedeva nella vecchia Direttiva Europea 93/42/CEE) la definizione di DM è in negativo: strumento o materiale che non esercita nel corpo umano la propria azione principale mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi. I DM esercitano quindi la propria funzione principalmente attraverso un meccanismo fisico, meccanico o fisiologico.

Se questa definizione è facilmente applicabile ad una protesi, meno immediata è la categorizzazione di un lassativo, un prodotto per il controllo del peso corporeo, un gel per le afte o uno sciroppo per la tosse. Soprattutto quando questi contengono sostanze naturali che possono anche essere utilizzate per la propria attività farmacologica quale ad esempio di stimolo per la peristalsi, attività antiinfiammatoria o antibatterica.

La Direttiva, per i dispositivi medici invasivi, non teneva sufficiente conto del livello di invasività e della potenziale tossicità di taluni dispositivi destinati ad essere introdotti nel corpo umano. Così, nel Regolamento è stata introdotta la Regola 21 che si applica ai dispositivi a base di sostanze (MDMS) destinati ad essere introdotti nel corpo umano attraverso un orifizio del corpo o a essere applicati sulla pelle.

A ottobre 2021, il Gruppo di Coordinamento sui Dispositivi (MDCG *Medical Device Coordination Group*) ha emesso la linea guida sulla classificazione dei dispositivi medici (MDCG 2021-24). I MDMS, descritti nella **Regola 21** sono classificati come Classe III se essi, o i loro metaboliti, sono assorbiti a livello sistemico dal corpo umano al fine di conseguire la loro destinazione d’uso o se, applicati nello stomaco o nel tratto gastrointestinale inferiore, sono assorbiti a livello sistemico. Sono invece classificati di Classe IIa se sono applicati sulla pelle, nella cavità nasale o in quella orale fino alla faringe e conseguono la loro destina-

zione d'uso su dette cavità. In tutti gli altri casi rientrano nella Classe IIb.

Una categoria critica è quella rappresentata dai DM che contengono, come parte integrante, sostanze che, se usate separatamente, possono essere considerate medicinale e che esercitano un'azione accessoria a quella del dispositivo, come uno stent medicato o un gel con lidocaina. Questi dispositivi cadono all'interno della Regola 14 dell'MDR 2017/745. Tutti i prodotti in **Regola 14** vengono classificati in Classe III e la loro approvazione deve coinvolgere non solo l'ON, ma anche l'Autorità Competente per i medicinali (AC) che deve partecipare alla valutazione della sicurezza e qualità del medicinale contenuto nel prodotto e nel bilancio rischio-beneficio. I prodotti in Regola 14 hanno processi di conformità nettamente più lunghi e costosi che ricalcano però quelli già previsti dalla Direttiva 93/42/CEE.

Per risolvere i casi dubbi, particolarmente frequenti con questo tipo di prodotti, non è più possibile basarsi sul manuale *borderline*, in quanto l'ultima edizione faceva ancora riferimento alla Direttiva. Il gruppo di esperti B&C (Gruppo *Borderline* e *Classification*) del MDCG dovrebbe a breve pubblicare un documento su questi prodotti e includerà anche le definizioni di meccanismo d'azione farmacologico, immunologico, metabolico. È dunque essenziale mantenere un continuo aggiornamento e seguire i lavori del MDCG.

Il Regolamento e, in campo di sicurezza preclinica, le linee guida ISO 10993 che negli ultimi anni hanno subito un'ampia revisione dell'impianto, prevedono nella valutazione della sicurezza, anche la considerazione del **rapporto rischio-beneficio** che parte da un controllo e quindi caratterizzazione dei componenti del DM stesso e del *packaging* primario.

La modalità della caratterizzazione fisico-chimica viene definita dalla linea guida 10993-18 e questa e tutte le recenti edizioni delle linee guida ISO 10993 sulla valutazione di sicurezza dei DM indicano la necessità di superare un approccio automatico di applicazione dei test, selezionando il disegno degli studi in base alla conoscenza del dispositivo e dei suoi componenti e sul rischio associato al suo uso.

In base al sito di applicazione i DM possono essere associati a rischio diverso, ma il rischio dei MDMS dipende anche dalla natura dei componenti e dalla formulazione che ne influenza la persistenza nel sito e il loro assorbimento ed effetto sistemico.

Particolare attenzione deve essere posta agli aspetti etici della raccolta dei dati sperimentali, evitando test non necessari, laddove ci siano sufficienti dati provenienti da una revisione sistematica della letteratura.

Un esempio all'applicazione ragionata nella valutazione di sicurezza della composizione di un DM viene dalla Linea Guida (SCHEER, 2019) sull'uso degli ftalati. Questo documento prevede una procedura a step che analizza i rischi relativi alla presenza di ftalati, la possibilità di sostituzione e una generale valutazione comparata dei benefici e dei rischi. Tale approccio può anche essere utilizzato per valutare il rapporto rischio-beneficio per altre sostanze contenute nei DM. Al concetto di destinazione d'uso nei MDMS si aggiunge il concetto di assorbimento e quindi la possibilità di indurre effetti sistemici. Per i DM che ricadono nella Regola 14, la valutazione della tossicità sistemica attraverso studi *in vivo* deve seguire le indicazioni dell'Allegato I della Direttiva 2001/83/CE sulle sostanze medicinali. Si parte della valutazione di dati di assorbimento, tollerabilità locale, tossicità sistemica dei componenti, interazione con altri dispositivi, medicinali o altre sostanze.

Per il sottogruppo costituito da quei dispositivi, che sono sistematicamente assorbiti al fine di conseguirne la destinazione d'uso, è prevista una procedura di consultazione che coinvolge l'elaborazione di un parere da parte di un'autorità competente designata dallo stato membro a norma della Direttiva 2001/83/CE o dell'EMA, anche se non vincolante per l'Organismo Notificato che certifica il dispositivo.

Nel Regolamento si sottolineano altri aspetti relativi alla sicurezza del prodotto cui il fabbricante deve porre particolare attenzione. Tra questi l'etichettatura dei MDMS (Regola 21) con componenti assorbiti dal corpo umano o localmente dispersi; questa deve chiaramente includere la composizione qualitativa

complessiva del dispositivo e le informazioni quantitative sulla componente o sulle componenti principali responsabili della realizzazione dell'azione principale prevista. Inoltre, il foglietto illustrativo (*IfU, Instructions for Use*) deve contenere avvertenze e precauzioni, se del caso, relative al profilo generale di interazione del dispositivo e dei suoi prodotti di metabolismo con altri dispositivi, medicinali e altre sostanze, nonché controindicazioni, effetti collaterali indesiderati e i rischi relativi al sovradosaggio.

Il Regolamento rappresenta inoltre un passo avanti nella trasparenza in quanto il produttore deve pubblicare documenti relativi alla sicurezza e alle prestazioni cliniche per i dispositivi ad alto rischio e tenerlo aggiornato su base annuale, sulla Banca dati dell'Unione sui dispositivi medici (EUDAMED). Il database, precedentemente accessibile solo ai regolatori, sarà ora accessibile al pubblico.

Spesso i MDMS contengono sostanze naturali, costituite da miscele complesse che interagiscono con l'organismo umano attraverso un meccanismo fisiologico che coinvolge complessi *pathway* biologici. Un esempio è stato fornito, nel corso del simposio, con un prodotto naturale inteso per contrastare la sindrome metabolica. Pur svolgendo un'azione principalmente di sequestro fisico di grassi e carboidrati, provoca degli effetti locali (composizione del microbiota) e sistemici tramite la normalizzazione di vari parametri metabolici valutabili con strumenti di metabolomica e trascrittomica.

Le sostanze naturali sono composte da un numero molto elevato di molecole che agiscono in sincronia, in un modo che è meglio rappresentato dal concetto di "sistema" che è in realtà diverso dalla somma dei suoi componenti. Un'interpretazione chiara e omogenea della valutazione di sicurezza di questi prodotti rappresenta una sfida per i farmacologi per affrontare un problema di definizione complesso sia dal punto di vista teorico che sperimentale. L'effetto di più componenti di una miscela complessa si esercita su più bersagli e ciascuno può coinvolgere numerosi nodi di segnalazione. Questo tipo di indagine rivela che

l'effetto è multitarget e ridondante.

I recenti progressi tecnici nel campo delle tecnologie omiche consentono oggi di decifrare i fenomeni biologici e le conseguenze dell'interazione di una sostanza complessa con il corpo umano, su scala sistemica. La trascrittomica e il profilo metabolomica dei fluidi corporei o degli organi, associati all'uso di pipeline bioinformatiche progettate ad hoc, possono restituire un quadro completo della rete di interazioni metaboliche che si verificano su scala sistemica. Tali strumenti possono quindi acquisire un'importanza fondamentale nello studio del meccanismo d'azione e del profilo di sicurezza delle sostanze naturali complesse. Questi e altri metodi proposti dalla biologia dei sistemi, possono essere applicabili alla definizione del meccanismo d'azione di sostanze complesse.

Nel corso del simposio è stata sottolineata l'importanza dei dati clinici di post-marketing nella valutazione della sicurezza; a questo proposito è stato sottolineato che, in assenza di dati sistematici, il solo fatto che molti prodotti usati nei dispositivi medici a base di sostanze sono noti da tempo come sicuri anche se ingeriti o applicati sulla pelle non è necessariamente una prova di sicurezza.

L'unico modo di conciliare la sicurezza con innovazione e sviluppo è quello di affrontare la valutazione dei rischi e dei benefici in modo appropriato, attraverso un lavoro di gruppo di professionisti (chimici, biologi, ingegneri dei materiali, esperti di tecniche di omica) con competenze specifiche nell'ambito della tossicologia.

Inoltre, come è stato evidente con la recente pubblicazione della linea guida sulla classificazione dei DM (MDCG 2021-24) e la prossima pubblicazione di quella sui prodotti definiti *borderline* nella direttiva, è palese quanto sia importante, particolarmente in questa fase di transizione, seguire attentamente i lavori del MDCG in quanto le linee guida rappresentano un supporto e fonte di chiarezza e di armonizzazione per le attività di Organismi Notificati e Fabbricanti.

In conclusione, l'entrata in vigore del Rego-

lamento Europeo 2017/745 rappresenta, per i pazienti europei, una grande opportunità di poter contare su prodotti più sicuri e controllati, all'interno di un processo più trasparente.

Il Regolamento inoltre è sicuramente uno strumento fondamentale per identificare le responsabilità dei fabbricanti rispetto a conformità e sicurezza dei DM. Rappresenta quindi uno stimolo al miglioramento delle competenze del personale coinvolto nella stesura dei fascicoli tecnici all'interno del vasto e variegato mondo dei dispositivi medici. In particolare, per i MDMS viene richiesto l'intervento di farmacologi e tossicologi per valutare se le sostanze all'interno del DM svolgano o meno una modalità di azione farmacologica e quindi se i MDMS siano stati correttamente classificati e se efficacia e sicurezza siano sostenuti da validi dati sperimentali o di letteratura.

Consumo di cannabis. Introduzione a trends, implicazioni cliniche e questioni aperte.

Sarah Vecchio*, Lorenzo Somaini*, Guido Mannaioni**

*SerD - Servizio Dipendenze, ASL BI

**Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

La cannabis continua ad essere la droga più utilizzata in tutto il mondo. L'UNODC (Ufficio delle Nazioni Unite per il controllo della droga e la prevenzione del crimine) stima che quasi il 4% della popolazione globale di età compresa tra 15 e 64 anni abbia usato cannabis almeno una volta nel 2019, l'equivalente di circa 200 milioni di persone. Un numero che acquista ancor più significatività se lo si confronta con il dato globale degli utilizzatori di oppioidi (62 milioni) e cocaina (20 milioni).

Il numero complessivo di persone che hanno usato cannabis nell'ultimo anno è aumentato di quasi il 18% dal 2010 al 2019, un incremento segnalato non solo nei paesi che su vasta scala hanno adottato politiche per regolamentare l'utilizzo di cannabis a scopi terapeutici e ricreativi come USA e Canada. Anche in Europa infatti la droga "provata" più di fre-

quente è la cannabis (47,6 milioni di maschi e 30,9 milioni di femmine), con livelli dichiarati di consumo nel corso della vita che variano in misura considerevole tra i diversi paesi, da circa il 4% degli adulti a Malta al 45% in Francia. In Italia circa il 20% dei giovani adulti ha utilizzato cannabis nell'ultimo anno, il 7,5% nell'ultimo mese e il 20% ne riporta un utilizzo quotidiano. In generale a livello europeo sono registrati dati in incremento per la prevalenza di consumo, per le richieste di presa in carico nei Servizi per le Dipendenze e per gli accessi in ospedale cannabis-correlati. Secondo i dati raccolti dal gruppo Euro-DEN (*European Drug Emergencies Network*) infatti, la cannabis è la terza sostanza maggiormente implicata nelle presentazioni droga-correlate nei servizi di emergenza-urgenza europei dopo eroina e cocaina, e la prima se si considerano i pazienti di età inferiore a 19 anni.

Durante la pandemia da Covid-19 il consumo di cannabis ha registrato un'ulteriore impennata, insieme a quello di altre sostanze ad azione "neuro-deprimente" come alcol e sedativi. Le cause più frequentemente riportate dagli utilizzatori per tale comportamento sono state la maggior quantità di tempo libero a disposizione, la noia, l'ansia e la solitudine. A questo è possibile che si aggiunga la facilità di reperimento della sostanza, che sempre più spesso viene acquistata anche tramite internet. Infatti la cannabis rappresenta la quota maggiore e in aumento delle transazioni di droga effettuate sui 19 principali mercati *darknet* nel periodo 2011-2020. Analizzando nello stesso periodo i venditori con i volumi di vendita maggiori, con un mercato di diversi milioni di dollari, emerge che il 28% di tali vendite riguardava cannabis, seguita da stimolanti, cocaina, benzodiazepine, ecstasy e oppiacei.

Due elementi da tenere in considerazione che si accompagnano all'incremento del consumo di cannabis sono da un lato la riduzione dei prezzi di vendita, e dall'altro l'incremento delle concentrazioni di principio attivo psicotropo 9-tetraidrocannabinolo (THC) nella marijuana (dal 6,9% al 10,6%) e ancor più nella resina o hashish (dal 7,6% al 24,1%), che ha portato alla definizione di "cannabis ad elevata potenza". Gli aumenti di concentrazione di THC nel-

la prima sono stati associati all'incremento di coltivazione domestica e in condizioni intensive, mentre per l'hashish i cambiamenti sono stati attribuiti all'introduzione in Marocco di ceppi di piante che producono alti livelli di THC, sebbene anche altri fattori possano aver giocato un ruolo.

Quando si parla di cannabis è necessario tenere presente che attualmente il mercato, sia legale ove presente che illecito, offre prodotti estremamente eterogenei per quanto riguarda le concentrazioni di THC e di cannabidiolo (marijuana coltivata *outdoor*, marijuana coltivata *indoor* nota come "skunk" o "sinsemilla", resina di cannabis o hashish, concentrati di cannabis usati per il "dabbing", sigarette elettroniche o penne per svapare e prodotti commestibili), così come eterogenee e in evoluzione sono le modalità di assunzione (spinelli, pipe, *bong*, *blunt*, vaporizzatori e altri).

Crescente popolarità stanno assumendo ad esempio i concentrati di cannabis, disponibili in forme, consistenze e composizioni diverse e prodotti in vari modi (processi a secco, a base di acqua, a base di solventi come il butano e a base di CO₂). Generalmente contengono elevate concentrazioni di THC, anche fino all'80% e vengono consumati tramite il *dabbing*, una modalità di consumo in cui un concentrato di cannabis viene volatilizzato attraverso l'applicazione su una piattaforma calda, solitamente costruita in quarzo, ceramica o titanio, e il vapore viene successivamente fatto passare attraverso una pipa ad acqua e inalato. Il fenomeno, già noto da anni negli USA, sta diventando emergente in tutto il mondo e a tale riguardo esiste ancora una notevole confusione sui rischi connessi ai concentrati di cannabis e a questa modalità di assunzione. Le ragioni più comunemente riportate per preferire il *dabbing* rispetto al comune fumo di marijuana o hashish sono la riduzione delle inalazioni necessarie per ottenere l'effetto desiderato e un effetto più forte e persistente percepito dall'utilizzatore. Tuttavia tale modalità di consumo sembra sia associata a tassi più alti sia di tolleranza che di astinenza, suggerendo che il rischio di dipendenza possa essere aumentato. Inoltre l'elevata percentuale di THC presente nei concentrati impatta in modo significativo

sulla gravità degli effetti acuti dell'intossicazione (tachicardia, sindrome iperemica, ansia, attacchi di panico, sedazione) e sullo sviluppo di quadri psicotici. Infatti studi recenti indicano che i più forti predittori indipendenti per lo sviluppo di un disturbo psicotico indotto da cannabis sono l'uso quotidiano e l'uso di cannabis ad elevata potenza. Non da ultimo il *dabbing* comporta la degradazione dei terpeni presenti nella cannabis in metacroleina e benzene: la metacroleina è un irritante polmonare che causa edema polmonare e quadri polmonari acuti che simulano una polmonite atipica, mentre il benzene è un noto cancerogeno.

Altro fenomeno emergente è il *vaping* (consumo di cannabis tramite sigarette elettroniche o dispositivi simili), che sta cambiando completamente il panorama dell'uso di sostanze da parte degli adolescenti diventando un pressante problema di salute pubblica. La bassa percezione del rischio del *vaping* può portare un falso senso di sicurezza ed essere particolarmente attraente per i giovani che possono essere alla ricerca di un modo "più sano" e meno stigmatizzante di usare sostanze. Ma nonostante la percezione comune sia che il *vaping* generi meno emissioni tossiche del fumo, questa modalità di consumo è associata allo sviluppo di un *pattern* tipico di lesioni polmonari acute (EVALI - *E-cigarette, or Vaping, product use Associated Lung Injury*) causato in particolare dalla presenza di vitamina E acetato, un additivo comunemente usato negli e-liquidi contenenti THC. Negli USA in particolare, EVALI ha raggiunto le dimensioni di una vera e propria epidemia (un totale di 2807 casi e decessi segnalati a febbraio 2020). Inoltre il *vaping*, come il *dabbing*, può essere associato al consumo di cannabis ad elevata potenza e di concentrati, esponendo i più giovani a importanti rischi acuti e a lungo termine.

Una delle ragioni alla base dell'incremento del consumo di cannabis segnalato nel mondo può essere ricondotta all'elevata accettabilità sociale della sostanza, sostenuta anche dalla confusione generale relativa ai termini cannabis ad uso ricreazionale, cannabis ad uso terapeutico e cannabis *light*, oltre al fatto che l'industria della cannabis è estremamente di-

versificata e diffusa, dal settore tessile a quello alimentare e così via. Altri fattori da considerare sono le *policies* di depenalizzazione/legalizzazione adottate in numerosi paesi, le nuove modalità di consumo meno stigmatizzanti e la riduzione dei prezzi. Parallelamente all'incremento del consumo, agenzie come l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) e l'OEDT (Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze) segnalano una riduzione della percezione del rischio relativo alla cannabis, il cui utilizzo tende ad essere considerato meno dannoso di quello del tabacco (la percentuale di adolescenti che percepiscono la cannabis come dannosa è scesa fino al 40%).

Considerando gli elementi fin qui esposti, la domanda a cui sarà necessario rispondere nel prossimo futuro è se l'incremento del consumo, la ridotta percezione del rischio correlato e la diffusione di prodotti ad elevata potenza si tradurranno in un incremento nella prevalenza del Disturbo da Uso di Cannabis (DUC). Il DUC rappresenta un rischio sottostimato del consumo di cannabis che si stima colpisca attualmente circa il 10% dei consumatori di cannabis nel mondo. Gli oneri individuali e di salute pubblica sono inferiori a quelli di altre forme di consumo di droga, ma il DUC rende ragione di una proporzione sostanziale di persone che richiedono un trattamento per i disturbi da uso di sostanze a causa dell'alta prevalenza globale del consumo.

Il DUC è un'entità nosologica annoverata nella quinta revisione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) come un *pattern* problematico di uso che porta a disagio o compromissione clinicamente significativi, come manifestato da almeno due di 11 criteri diagnostici tra i quali la tolleranza, l'astinenza e il *craving* (desiderio incontrollabile di una sostanza), che si verificano entro un periodo di 12 mesi. Esso può quindi considerarsi come un comportamento problematico che viene mantenuto "...nonostante la presenza di persistenti problematiche sociali od interpersonali" e che a sua volta "...causa un fallimento nell'adempimento dei principali obblighi di ruolo sul lavoro, a scuola, a casa". Anche l'astinenza da cannabis è codificata dal DSM-5,

come la cessazione dell'uso di cannabis che è stato pesante e prolungato, associata alla comparsa di segni e sintomi che si sviluppano approssimativamente entro una settimana quali irritabilità, rabbia, aggressività, nervosismo, ansia, difficoltà nel sonno (insonnia, sogni inquietanti), diminuzione dell'appetito o perdita di peso, irrequietezza, umore depresso e sintomi fisici (dolori addominali, tremori, sudorazione, febbre, brividi, cefalea).

L'eziologia del DUC è multifattoriale, con un modello di malattia che integra le evidenze di studi epidemiologici e neurobiologici, fattori psicologici e sociali, la vulnerabilità individuale e influenze ambientali e descrive traiettorie comuni e transizioni dinamiche dall'uso di cannabis al DUC nell'arco della vita. Una serie di fattori biologici, psicologici e sociali determina la vulnerabilità di un individuo, così come l'esposizione ripetuta a dosi sufficientemente alte di THC per un periodo prolungato (da mesi ad anni) con conseguenze negative acute e a lungo termine a livello mentale, fisico e sociale. Fattori di stress e fattori protettivi possono inoltre modificare la gravità della dipendenza.

Gli studi attualmente disponibili non permettono di definire con certezza quale sia il *trend* della prevalenza del DUC nel mondo, emergendo dati contrastanti di incremento, fenomeno che ci si aspetterebbe dall'aumento dell'utilizzo e delle concentrazioni di THC, ma anche di riduzione. Questo secondo dato viene giustificato tendenzialmente dalle minori pressioni sociali che l'utilizzatore subisce, alla luce delle politiche di legalizzazione/depenalizzazione intraprese, e che lo portano a richiedere con minor frequenza una presa in carico ai Servizi, e dal fatto che all'aumento della disponibilità di sostanza corrisponda una quota maggiore di persone "sane" che la utilizzano a scopo ricreativo senza incorrere nello sviluppo di una dipendenza. Convinzione comune è che sia troppo presto per trarre conclusioni sull'impatto della crescente diffusione della cannabis e di cannabis ad elevata potenza relativamente allo sviluppo di DUC e alla richiesta di presa in carico, e che saranno necessari ancora parecchi anni di studi e osservazioni per avere una risposta definitiva.

Altro tema dibattuto è quello del trattamento del DUC. Nonostante negli anni sia stata sperimentata l'efficacia di numerose molecole (agonisti dei recettori cannabinoidi, antidepressivi, stabilizzatori dell'umore, modulatori del sistema GABA e altre), allo stato attuale non esiste alcun farmaco approvato per il trattamento dell'astinenza, del *craving* e nella prevenzione della ricaduta nell'uso di cannabis. Gli approcci psicoterapeutici come la terapia di potenziamento motivazionale e la terapia cognitivo-comportamentale, nonostante siano raramente applicabili all'interno dei Servizi per le Dipendenze, rimangono la prima scelta per il trattamento del disturbo da uso di cannabis.

Un approccio al problema, quasi completamente negletto in molti paesi tra cui l'Italia ma che sta assumendo una rilevanza importante in altri come il Canada, è quello della riduzione del danno e, più in generale, dell'informazione al consumatore e del consumo consapevole. A partire dal 2011, con aggiornamenti nel 2017 e nel 2020, un team di esperti internazionali ha presentato le *evidence-based* "Linee guida per l'uso di cannabis a basso rischio" (LR-CUG - *Lower-Risk Cannabis Use Guidelines*), con l'obiettivo principale di identificare i fattori di rischio modificabili e ridurre gli esiti negativi per la salute derivanti dall'uso non medico della cannabis. Le LR-CUG sono state approvate dalle principali agenzie governative e organizzazioni di *stakeholder* della salute/dipendenza in Canada e a livello internazionale per incoraggiare il loro utilizzo e ridurre i danni alla salute legati alla cannabis. Il documento elenca tre *general precautions* e 12 raccomandazioni con livelli di evidenza differenti. Le prime indicano che: 1) le persone che usano la cannabis devono sapere che non esiste un livello universalmente sicuro di consumo di cannabis e che quindi l'unico modo per evitare qualsiasi rischio di danno è quello di astenersi dal suo uso; 2) l'uso frequente di cannabis, e soprattutto l'uso intensivo per periodi lunghi, può portare a un DUC o dipendenza, che può richiedere un trattamento; 3) le persone che usano cannabis dovrebbero esercitare una responsabilità sociale nell'evitare un uso che possa provocare danni agli altri (ad esempio non guidare sotto l'effetto di

cannabis o astenersi in caso di gravidanza o allattamento). Per quanto riguarda le raccomandazioni, viene indicato ad esempio di non iniziare a consumare cannabis durante l'adolescenza per ridurre i fattori di vulnerabilità legati allo sviluppo, preferire prodotti a basso contenuto di THC, evitare modalità di consumo che comportino l'inalazione profonda e limitarsi ad un uso occasionale.

In conclusione i fenomeni a cui stiamo assistendo sono l'incremento del consumo globale di cannabis, l'emergere di nuove modalità di consumo, la diffusione di politiche di legalizzazione/depenalizzazione, l'incremento delle concentrazioni di THC nei diversi prodotti, la generale riduzione dei prezzi e della percezione del rischio correlato al consumo di cannabis. Tali fenomeni hanno un impatto socio-sanitario non ancora definibile in modo univoco, con dati contrastanti circa lo sviluppo di DUC negli adolescenti e negli adulti e la prevalenza di eventi quali ospedalizzazioni e incidenti stradali cannabis-correlati.

La dinamicità del fenomeno impone ai ricercatori e agli operatori del settore l'adozione di nuovi approcci di ricerca, l'individuazione delle traiettorie psico-patologiche del consumo, del target di trattamento e di nuove modalità di presa in carico, nonostante l'attuale carenza di opzioni farmacologiche terapeutiche specifiche. Il tutto associato a misure di riduzione del danno che rivestano il ruolo di elementi protettivi verso lo sviluppo di un DUC e verso le ricadute sanitarie del consumo.

È ormai evidente che l'utilizzo di termini quali "droga leggera" e "droga pesante" è assolutamente anacronistico e scorretto dal punto di vista scientifico, essendo piuttosto il tipo di utilizzo e di utilizzatore a connotare e definire la pericolosità del consumo. A differenza di quanto accade per sostanze come l'eroina, per la quale è raro che il consumo non si associ allo sviluppo di dipendenza, o come la cocaina il cui utilizzo anche sporadico è associato ad una elevata percezione del rischio, l'utilizzo di cannabis ricalca maggiormente le dinamiche di una sostanza come l'alcol, per il quale è concepibile dal punto di vista tossicologico e culturale un consumo saltuario o sociale senza che questo si traduca necessariamente

nello sviluppo di un quadro di *addiction*. Posizioni di tipo estremistico non sono funzionali ad un corretto approccio al problema e alla definizione di metodologie di ricerca e di politiche socio-sanitarie mirate alla protezione e alla sicurezza del consumatore.

Bibliografia essenziale

World Drug Report 2021 (United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8)

Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze (2021), Relazione europea sulla droga 2021: tendenze e sviluppi, Ufficio delle pubblicazioni dell'Unione europea, Lussemburgo

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2020), Drug-related hospital emergency presentations in Europe: update from the Euro-DEN Plus expert network, Technical report, Publications Office of the European Union, Luxembourg

EMCDDA 2019. Developments in the European cannabis market, EMCDDA Papers, Publications Office of the European Union, Luxembourg

Bell C et al. Butane Hash Oil Burns Associated with Marijuana Liberalization in Colorado. J Med Toxicol. 2015 Dec;11(4):422-5

Boakye E et al. Cannabis vaping among adults in the US: Prevalence, trends, and association with high-risk behaviors and adverse respiratory conditions. Prev Med. 2021

Connor JP et al. Cannabis use and cannabis use disorder. Nat Rev Dis Primers. 2021 Feb 25;7(1):16

Di Forti M et al; EU-GEI WP2 Group. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. Lancet Psychiatry. 2019 May;6(5):427-436

Mennis J et al. Young adult cannabis use disorder treatment admissions declined as past month cannabis use increased in the U.S.: An analysis of states by year, 2008-2017. Addict Behav. 2021 Dec;123

Brezing CA, Levin FR. The Current State of Pharmacological Treatments for Cannabis Use Disorder and Withdrawal. Neuropsychopharmacology. 2018 Jan;43(1):173-194

Fischer B et al. Lower-Risk Cannabis Use Guidelines (LR-CUG) for reducing health harms from non-medical cannabis use: A comprehensive evidence and recommendations update. Int J Drug Policy. 2021 Aug 28;103381

Tossine naturali: opportunità e rischi

Marco Pelin, Aurelia Tubaro
Università di Trieste

Nell'ambito del 20° Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia, tenutosi a Bologna dal 25 al 27 ottobre 2021, la sessione dedicata alle tossine naturali ha destato par-

ticolare interesse nel pubblico, comprendente ricercatori di diversi enti di ricerca e professionisti del settore sanitario. La sessione, perfettamente aderente alla tematica del Congresso "Sostanze di origine naturale: farmaci, veleni o entrambi", è stata organizzata dalla Dott.ssa Emanuela Testai (Istituto Superiore di Sanità) e dalla Prof.ssa Aurelia Tubaro (Università di Trieste) con lo scopo di evidenziare il potenziale impiego di alcune tossine naturali a scopo terapeutico. Queste sostanze, infatti, sono caratterizzate da specifici meccanismi d'azione e spesso agiscono in maniera selettiva su canali ionici, trasportatori, recettori o enzimi. Inoltre, la loro azione è spesso diretta su specifiche isoforme di queste molecole biologiche, a loro volta caratterizzate da una distribuzione tessuto-od organo-specifica. Per alcune tossine, questa peculiarità può essere associata ad un effetto selettivo nei confronti di alcuni tessuti e potrebbe essere sfruttata a scopo terapeutico nel trattamento di patologie associate all'espressione di alcune isoforme di proteine, permettendo così un effetto selettivo sul tessuto coinvolto dalla patologia e minori effetti avversi sui tessuti sani in cui tali isoforme potrebbero non essere espresse.

Diverse sono le tossine naturali con queste caratteristiche, e il simposio è stata un'occasione per illustrare alcuni esempi. Uno di questi è rappresentato dalle micotossine nel riso rosso fermentato, utilizzato come base per integratori alimentari impiegati nel trattamento dell'ipercolesterolemia. Il potenziale rischio associato alla presenza di tali micotossine nel riso rosso fermentato è stato presentato dalla Prof.ssa Chiara Dall'Asta (Università di Parma). In particolare, una recente indagine commissionata dall'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha concluso che proprio gli integratori a base di riso rosso mostrano i livelli più elevati di citrinina, una micotossina nefrotossica e potenzialmente genotossica prodotta da alcune specie di *Aspergillus* e *Penicillium*, nonché da *Monascus purpureus*. Nell'aprile 2020, l'Unione Europea ha introdotto un nuovo limite di legge che regola la presenza di citrinina nel riso rosso fermentato con un massimo livello ammissibile pari a 100 µg/kg, abbassando quello precedente pari a 2000 µg/kg. Nello studio presentato dalla Prof.

ssa Dall'Asta, la citrinina è stata quantificata in un set di integratori alimentari a base di riso rosso fermentato (N=40), insieme al profilo di statine naturali. I prodotti includevano capsule di riso rosso puro e formulazioni multi-ingredienti con quantità standardizzate di monacolina K, commercializzate nell'Unione Europea sia *online*, sia al dettaglio. In termini di micotossine, la citrinina è stata riscontrata in tutti i prodotti monitorati a livelli molto variabili. Solo uno dei prodotti era conforme al limite di legge in vigore dall'Aprile 2020. Va però sottolineato come il regolamento preveda il mantenimento in commercio fino a data di scadenza di tutte le confezioni prodotte prima dell'entrata in vigore della nuova regolamentazione. In termini di statine naturali, invece, 9 prodotti mostravano un contenuto inferiore rispetto a quello riportato in etichetta (da -30% a -83%), mentre per 24 si rilevava una maggiore quantità di monacolina K. Infine, solo 19 offrivano un dosaggio giornaliero superiore a 10 mg, come indicato dall'Health Claim concesso dall'EFSA per i prodotti a base di riso rosso fermentato. Questi risultati suggeriscono potenziali problemi di sicurezza nelle materie prime, spesso di provenienza extra-europea, derivanti da un mercato apparentemente poco soggetto a controlli.

Un altro esempio di tossine naturali dal potenziale tossico estremamente elevato, ma con un altrettanto potenziale farmacologico, è rappresentato dalle tossine botuliniche (BoNT). Come esposto dalla Prof.ssa Ornella Rossetto (Università di Padova), le BoNT sono una famiglia di tossine proteiche prodotte da batteri del genere *Clostridium* che causano la paralisi flaccida generalizzata del botulismo. Sono le tossine più potenti sinora conosciute con una LD50 di appena 100 pg/Kg: tale potenza è dovuta al loro *design* proteico che le rende capaci di inattivare il macchinario molecolare responsabile del rilascio dei neurotrasmettitori nei terminali nervosi periferici. L'estrema potenza e la squisita neurospecificità fanno delle tossine botuliniche delle molecole "double face": da una parte sono l'agente eziologico del botulismo, una patologia neuromuscolare grave e una potenziale arma biologica, e dall'altra rappresentano un agente terapeutico altamente efficace e di successo per il

trattamento di una varietà di sindromi umane, oltre che un importante strumento di ricerca nel campo della neurobiologia. Attualmente, il meccanismo d'azione molecolare di queste tossine a livello della giunzione neuromuscolare è conosciuto nel dettaglio. Tali conoscenze permettono da una parte l'identificazione di nuovi antidoti per contrastare la loro azione neurotossica e dall'altra di ingegnerizzare le BoNT, sia per migliorare il loro utilizzo clinico, sia per espandere il panorama delle loro applicazioni terapeutiche. Presso l'Università di Padova, infatti, le tossine botuliniche vengono utilizzate per studiare i meccanismi della plasticità sinaptica che conseguono al blocco della neurotrasmissione allo scopo di identificare i mediatori molecolari responsabili della capacità rigenerativa del sistema nervoso periferico.

Il Dott. Marco Pelin (Università di Trieste) ha invece illustrato le proprietà della tetrodotossina, una tra le più potenti tossine marine a cui l'uomo può essere esposto mediante il consumo di prodotti ittici contaminati, tra i quali il pesce palla alla base della pietanza asiatica nota come *fugu*. Nell'Unione Europea, l'importazione ed il commercio del pesce palla a scopi alimentari è proibito dal Regolamento (CE) N. 854/2004, ed in effetti le intossicazioni alimentari da prodotti ittici contaminati da tetrodotossina sono limitate alle zone asiatiche. Tuttavia, da più di un decennio, la tetrodotossina viene frequentemente rilevata anche in mitili, vongole ed ostriche dei mari europei. Nonostante tali evidenze, la presenza di tetrodotossina nei prodotti ittici non è ancora regolamentata nell'Unione Europea. Nel 2017, invece, l'EFSA ha espresso un'opinione scientifica sul rischio associato alla tetrodotossina ed ai suoi analoghi quali contaminanti di alimenti di origine marina, suggerendo un massimo livello ammissibile nei molluschi bivalvi e gasteropodi pari a 44 µg di equivalenti di tetrodotossina/kg di parti edibili (DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4752>). L'elevata tossicità, che si manifesta con parestesie fino a progredire a paralisi e morte per insufficienza respiratoria nei casi non trattati, è dovuta al peculiare meccanismo d'azione della tossina. Essa è in grado di bloccare selettivamente i canali voltaggio dipendenti del Na+, inibendo

la conduzione dell'impulso nervoso nelle cellule neuronali e muscolari con conseguente paralisi. L'aspetto estremamente interessante è che la tossina è efficace sulle cosiddette isoforme tetrodotossina-sensibili (ad esempio, l'isoforma Nav1.3), particolarmente coinvolte nella trasmissione dell'impulso nervoso associato al dolore neuropatico. Sulla base di questa considerazione, è stato ipotizzato un suo utilizzo nel trattamento del dolore neuropatico, dimostrandone l'efficacia mediante diversi studi preclinici. Inoltre, alcuni studi clinici si sono focalizzati a valutare l'efficacia della tetrodotossina nel ridurre la percezione del dolore severo in pazienti oncologici resistenti alle terapie convenzionali. Benché non tutti gli studi siano concordi nel dimostrare l'efficacia della tossina rispetto al placebo, probabilmente per il basso numero dei pazienti coinvolti, la qualità della vita di tali soggetti, l'assenza di fenomeni di tolleranza e di importanti effetti avversi erano tali da ritenere la tossina un promettente farmaco antidolorifico.

Altre tossine che possono rappresentare un rischio per la salute umana sono le cianotossine, come spiegato dalla Prof.ssa Valeria Costantino (Università di Napoli Federico II). Le cianotossine sono metaboliti secondari prodotti dai cianobatteri, una classe di batteri fotosintetici largamente diffusi ad ogni latitudine, che possono generalmente sopravvivere in quasi tutti gli ambienti acquatici fototrofi, compresi i corpi idrici ricreativi, quelli adibiti alla pesca ed i bacini idrici. Negli ultimi due decenni, l'attenzione mondiale è stata rivolta agli effetti ecologici dei cianobatteri ed alla loro capacità di produrre metaboliti secondari. In particolare, questi rappresentano una fonte non ancora completamente esplorata di nuovi composti guida per la scoperta di farmaci (dolastatine, criptoficine e curacine, smenamidi). La strategia utilizzata per la rapida dereplicazione di estratti organici, utilizzando analisi bioinformatiche (*molecular networking*) applicate a dati di spettrometria di massa ad alta risoluzione, consente risultati di grande interesse nell'analisi di matrici naturali complesse.

In generale, il simposio è stato anche l'occasione per discutere sulle attività promosse nell'ambito del Gruppo di Lavoro della SITOX

sulle Tossine Naturali, estremamente attivo all'interno della Società. Il Gruppo di Lavoro è coordinato dalla Prof.ssa Aurelia Tubaro, coadiuvata da un *board* di sei ricercatori provenienti da diversi enti di ricerca, tra cui l'Istituto Superiore di Sanità, l'Università di Napoli "Federico II", l'Università di Parma, l'Università di Trieste, l'Università di Padova ed il Centro Antiveneni di Pavia, con competenze in diversi ambiti relativi alle tossine naturali: tossine proteiche, cianotossine, micotossine, tossine algali, tossine di origine batterica, aspetti clinici delle intossicazioni, compresa la loro gestione. All'interno del Gruppo, la tematica delle tossine naturali è trattata e gestita in maniera trasversale e multidisciplinare, occupandosi di ricerca di base in ambito tossicologico, farmacologico, biologico e chimico, nonché di valutazione e gestione del rischio, anche in ambito clinico. Grazie all'attività del Gruppo, sono stati già organizzati due convegni monotematici: il "1st Meeting on Natural Toxins - in honor of Cesare Montecucco", tenutosi a Padova il 6 e 7 settembre 2018 e il "2nd Meeting on Natural Toxins", tenutosi a Parma il 18 e 19 settembre 2019. Tali convegni hanno rappresentato delle preziose occasioni per fare il punto sulla ricerca italiana nell'ambito delle tossine naturali, allargando il *network* a nuovi enti di ricerca, sia italiani che esteri.

Chi dobbiamo temere: l'uomo o la natura?

Frida Bushati

Università degli Studi di Milano

Al termine dell'ultima giornata del 20° Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia si è proposto un *fish-bowl* dal titolo "Chi dobbiamo temere: l'uomo o la natura?" in cui sono intervenuti gli esperti: Carlo A. Locatelli, Donatello Sandroni, Emanuela Testai, Marco Vighi e Roberta Villa. Dalla discussione di gruppo è emerso come la continua crescita di fiducia nei confronti di ciò che è di origine naturale, e di un irrazionale timore nei confronti delle sostanze di origine antropica, crei la premessa di un duplice problema. Da una parte si rischia di sottovalutare il potenziale tossico delle sostanze di origine naturale, ma-

gari utilizzate in ambito farmaceutico, cosmetico o nutrizionale, e dall'altra di sopravvalutare quello delle sostanze di origine antropica.

L'essere umano è esposto quotidianamente a numerose sostanze potenzialmente tossiche, e sebbene spesso nell'immaginario comune esse sono associate solo a sostanze chimiche prodotte dall'uomo, è altresì la natura stessa ad esserne particolarmente ricca, più di quanto ci si potrebbe aspettare. È sufficiente pensare ai metalli presenti nell'aria, nel suolo e nell'acqua o alle tossine naturali ampiamente distribuite nell'ambiente.

In natura troviamo circa mille piante che contengono sostanze potenzialmente tossiche. Si spazia da alcune specie vegetali di uso comune per l'alimentazione come le patate, l'albicocca, il prezzemolo, a piante velenose come la cicuta, la belladonna, il mughetto o l'oleandro. È chiaro che è la qualità, quindi la natura chimica, ma anche la quantità della sostanza a decretarne la pericolosità. Tuttavia, la percezione della popolazione su questo aspetto è molto diversa.

L'uomo spesso si dimentica di dover temere anche ciò che la natura produce. La paura è irrazionale; da un lato fa sì che ci si attenga scrupolosamente alle indicazioni del foglietto illustrativo di un farmaco, dall'altro invece ci porta ad abusare di integratori naturali o dei cosiddetti *super food* (spesso acquistati senza consigliarsi col medico e/o farmacista) in quanto percepiti come naturali e quindi automaticamente salutari e privi di rischio, senza considerare che quegli integratori possono andare ad antagonizzare gli effetti di una eventuale terapia in corso o causare effetti avversi. Negli ultimi anni, secondo uno studio pubblicato sulla rivista *Hepatology*, negli Stati Uniti sono aumentati dal 7 al 20% i casi di danni epatici da abuso di integratori alimentari naturali e fitoterapici.

È evidente che la sottovalutazione dei rischi delle sostanze di derivazione naturale sia molto preoccupante, ma è altrettanto pericolosa la diffidenza nei confronti delle sostanze chimiche (intese come prodotti dell'attività umana). Questo atteggiamento può avere ripercussioni sulla salute di molti; ad esempio, la convinzio-

ne che le terapie non convenzionali abbiano minore tossicità rispetto ai farmaci convenzionali spinge molti al ricorso all'omeopatia o al rifiuto dei vaccini, pregiudicando l'accesso a terapie e trattamenti per cui esiste una buona evidenza di sicurezza ed efficacia.

Inoltre, l'atteggiamento chemofobico contrasta il progresso dei processi produttivi, ad esempio quello agricolo dove i fitosanitari vengono percepiti come qualcosa di nocivo a priori e quindi non dovrebbero essere utilizzati in nessuna circostanza, trascurando – o ignorando – che senza il loro utilizzo non si riuscirebbe a raggiungere una produzione soddisfacente, né dal punto di vista quantitativo che qualitativo.

Ma come nasce quindi l'accezione negativa della parola chimica?

Quali sono le origini della chemofobia?

Sebbene in passato l'immagine della chimica non sia sempre stata così negativa, bensì fosse associata ad elementi di benessere, a poco a poco fattori come l'inquinamento delle grandi città, l'uso dei gas tossici (specialmente cloro, fosgene e yprite) durante la Prima guerra mondiale influenzarono negativamente l'opinione pubblica.

Inoltre, singoli eventi come le tragedie di Seveso, Bhopal o Chernobyl ebbero grande impatto emotivo sulla popolazione, aumentando la diffidenza nei confronti dei prodotti di sintesi.

Negli ultimi decenni quindi la chimica ha assunto sempre di più una connotazione negativa, spesso penalizzata da una comunicazione mediatica non positiva. Difatti sui mass-media la chimica fa notizia principalmente in relazione all'inquinamento, ai disastri ecologici oppure nella pubblicità dei prodotti "*chemical free*". Ne consegue, quindi, che spesso la parola chimica genera un pregiudizio irrazionale, un'avversione appresa che si associa a preconcetti errati che non hanno alcun fondamento né scientifico, né tanto meno tossicologico.

Come evidenziato da uno studio pubblicato su *Nature Chemistry*, l'irrazionale timore nei confronti della chimica si fonda su *bias* cognitivi

e istinti irrazionali. Dai risultati della ricerca è emerso che la chemofobia deriva da grandi lacune nella conoscenza delle implicazioni della chimica nel mondo reale e nella vita quotidiana, oltre che da una bassa conoscenza dei consumatori sui principi della valutazione della sicurezza e la correlazione di tali conoscenze, nonché della fiducia negli enti regolatori.

È così che la parola “chimica” si trova oggi, ingiustamente, a dover sostenere un’illogica contrapposizione con “naturale”. Ecco allora che diventa fondamentale un approccio informativo, non solo attraverso l’insegnamento

e l’educazione per i giovani, ma anche mediante la divulgazione e la comunicazione del rischio tossicologico per il grande pubblico. Avendo chiari concetti di tossicologia di base, come il concetto del pericolo, del rischio e della dose, si può comprendere come la pericolosità di una sostanza non dipende dalla sua origine, naturale o antropica, ma dalla qualità e dalla quantità della sostanza. E quindi dalla dose. Una nozione quest’ultima spesso sottovalutata, e alla base di numerose *fake news*, ma elemento determinante nel manifestarsi dell’effetto tossico.

Il 28 novembre ci ha lasciati prematuramente il Dott. Angelo Bove, medico SerD della ASL VCO (Verbano Cusio Ossola) della Regione Piemonte, dal 2004 membro del Comitato Scientifico della sez. PVA della SITD. Più di 17 anni di servizio, svolti con uno sguardo sempre rivolto al paziente e al suo benessere. Un esercizio della professione attento, sempre informato, pronto al confronto e alla crescita personale e professionale.



Aveva una formazione poliedrica, il Dott. Bove. Si era laureato a Pavia e specializzato in Tossicologia Medica, si era diplomato in Agopuntura e aveva lavorato presso la casa di Cura S. Maugeri nel reparto di Cure Palliative, Riabilitazione e Recupero Funzionale, nonché come medico di base. Aveva poi trovato nel mondo dello studio e della cura delle dipendenze patologiche la propria passione e la propria ispirazione, che ha saputo trasmettere a tanti di noi. Ha partecipato a sperimentazioni di farmaci per le *addiction* e dopo aver conosciuto il reparto di Medicina delle Dipendenze del Policlinico Universitario di Verona diretto dal Dott. Lugoboni, che periodicamente frequentava, si era specializzato nelle disintossicazioni da benzodiazepine e in tabaccologia. Era però molto attivo anche in campo alcolico e nelle patologie HCV-correlate. Partecipava attivamente alla disseminazione delle conoscenze in tema di *addiction* come membro di SITD e dava il proprio contributo alla ricerca lavorando fattivamente nei gruppi di collaborazione scientifica, come ad es. il GICS (Gruppo Interserd di Collaborazione Scientifica).

Era insomma un medico delle *addiction* completo e preparato.

Il Dott. Bove non parlava nei congressi quasi mai, ma organizzava formazioni nella sua azienda, proiettato al miglioramento dell’assistenza ai suoi pazienti senza preoccupazione per le ambizioni personali ma sinceramente appassionato al lavoro e all’interesse dei pazienti.

Il Dott. Bove era uno di noi e rappresenta tutti quegli operatori del settore che fanno il loro lavoro quotidianamente, con lo sguardo proiettato non all’orario ma solo al benessere degli assistiti, con una professionalità e un’onestà intellettuale che tutti noi, colleghi e amici, ricorderemo sempre. Ed è in questo modo che ti salutiamo, Dott. Angelo Bove. Che la terra ti sia lieve.

Sarah Vecchio e i tutti i colleghi della Tossicologia Clinica di SITOX

Siamo lieti di informarvi che SITOX è operativa anche sui principali canali social: Facebook  e Twitter 

Potete seguire le nostre attività su questi canali:

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

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

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

SITOX Informa è scaricabile online.

Visita il nostro sito **www.sitox.org**

SITOX INFORMA

Periodico della Società Italiana di Tossicologia

Fondata nel 1967

Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.: 96330980580

Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 3512 pag. 606 vol. II

Anno XXIV n. 2 - Dicembre 2021

Direttore Responsabile: Sarah Vecchio

Comitato Editoriale: Salvatore Bianco, Claudio Colosio, Ivano Eberini, Annarita Meneguz, Marco Pivato, Costanza Rovida

Segreteria Editoriale: Ida Ceserani, M. Elena Scamoni

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Corrado Lodovico Galli

Presidente Eletto: Orazio Cantoni

Consiglieri: Guido Mannaioni, Angelo Moretto, Michele Navarra, Emanuela Testai, Sarah Vecchio, Barbara Viviani

Segretario: Francesca Maffei

Past President: Patrizia Hrelia

Sede Legale & Sede Operativa:

Via Giovanni Pascoli, 3 - 20129 Milano

Tel 02 29520311 - Fax 02 700590939

E-mail: sitox@segr.it

Sito Web: www.sitox.org

Impaginazione e stampa:

RBS graphic productions S.r.l. - Torino

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