Lettera della SIF

Anno VIII
n. 26
Aprile 2004

Periodico della Società Italiana di Farmacologia - fondata nel 1939

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996 - Iscritta Prefettura di Milano N. 467 pag. 722 Vol. 2
C.F.: 97053420150 - P.I.: 11453180157

SALUTO DEL PRESIDENTE

Carissimi Soci,
I numerosi impegni mi impediscono di partecipare alla prima riunione del gruppo di lavoro della SIF sulle differenze di genere, tuttavia con questa mia breve lettera desidero ringraziare tutti i soci che hanno aderito a questa interessante iniziativa. L'alto valore dei colleghi coinvolti mi rende certo che il primo gruppo di lavoro istituito dalla SIF su un argomento di così grande interesse scientifico, sociale ed etico, saprà affrontare l'argomento nella sua interezza e complessità. Certamente come studioso di alcolismo, considerando le differenze di genere già emerse, ad es., nel metabolismo dell'etanolo e non solo (Devaud et al., *Crit Rev Neurobiol*, 2003,15: 41-59), non mi meraviglio della complessità della tematica, anzi , mi sto chiedendo se non sia arrivato il momento di studiare anche "*The Sardinian alcohol preferring female rat*" perché sono fermamente convinto di quanto scrisse Kelly su *Trends in Neuroscience* del 1986: "*There are two major classes of living organisms –male and female. In many cases, they are so different in form, habit that one might well excuse the thought that males and females are different species*" . Come neurofarmacologo mi fa piacere ricordare che si deve proprio a farmaci attivi sul sistema nervoso centrale la prima evidenza che il genere influenza la risposta farmacologica. Nel lontano 1932 Nicholas e Barrow dimostrarono, infatti, che la dose ipno-inducente dei barbiturici nelle femmine di ratto era del 50% inferiore rispetto a quella dei ratti maschi. Nonostante tale pionieristica osservazione, le differenze di genere nelle risposte farmacologiche sono state sottovalutate dalla medicina ufficiale e le donne sono state escluse o quasi dalla sperimentazione clinica fino al 1993. La loro quasi totale esclusione ha ridotto la possibilità di evidenziare le differenze di genere per quanto riguarda la farmacocinetica, la farmacodinamica, l'efficacia e la tossicità. Questo è grave sia perché siamo nell' epoca della *medicine-based evidence* sia perché le donne sono le più grandi utilizzatrici di farmaci e di medicine complementari ed alternative (fonte: *Center for Disease Control and Prevention/ National Center for Health Statistic website 2000 [www.cdc.gov/nchs/], Harris and Douglas, 2000)* e, ultimo ma non meno importante, perché sembrano essere il sesso più esposto alle reazioni avverse da farmaci (Hurwitz, 1969; Botinger, 1973; Domecq et al, 1980; Simpson et al, 1987; Lazarou et al, 1998; Martin et al, 1998; Makkar et al, 1993; Szarfman, 2000) incluso quelli gravi come il *torsades de pointes* (Makkar et al, 1993; Woosley, 2000).
Nell'assicurarVi l'appoggio della Società mi auguro di poter partecipare ai vostri lavori in un prossimo futuro.
Buon Lavoro

Il Presidente
Gian Luigi Gessa

LA NOSTRA RICERCA
(A CURA DI ENNIO ONGINI)

In Italia ci sono gruppi di ricerca che ottengono risultati di alta qualità, riconosciuti a livello internazionale. Con questa rubrica vogliamo portare all'attenzione alcuni esempi rappresentativi, prendendo spunto da pubblicazioni recenti.

DALL'UNIVERSITA'

Laura Sartani, Elisabetta Cerbai, Giuseppe Lonardo, Petra DePaoli, Maria Tattoli, Raffaele Cagiano, Maria Rosaria Carratù, Vincenzo Cuomo, Alessandro Mugelli.
Prenatal exposure to carbon monoxide affects postnatal cellular electrophysiological maturation of rat heart. A potential substrate for arrhythmogenesis in infancy.
Circulation 2004, 109:419-423
Ne parliamo con Alessandro Mugelli del Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica dell'Università di Firenze.

Innanzitutto un breve riassunto dei risultati
I neonati esposti al fumo di sigaretta durante la gravidanza sono ad elevato rischio di *Sudden Infant Death Sindrome* (SIDS), la causa di morte più frequente fra i neonati entro il primo anno di vita. L'abitudine al fumo da parte della madre porta ad un'esposizione cronica a monossido di carbonio (CO) che attraversa facilmente la placenta e arriva nel sangue del feto dove si lega all'emoglobina, provocando un aumento di 4 volte del livello di carbossiemoglobina e conseguente ipossia. Poco si sa degli effetti dell'esposizione prenatale a fumo di sigaretta o a CO sull'attività cardiaca. Per queste ragioni abbiamo voluto indagare se l'esposizione prenatale a CO possa alterare lo sviluppo dei miociti ventricolari causando nel neonato alterazioni elettriche cardiache potenzialmente aritmogene che possono predisporre a SIDS. Abbiamo pertanto studiato sui ratti gli effetti di una esposizione cronica a CO su due parametri descrittivi dello sviluppo elettrofisiologico cellulare, il potenziale d'azione (AP) e le correnti ioniche. Il modello sperimentale si è basato sull'esposizione cronica prenatale a CO, ad una concentrazione di 150 ppm, che determina livelli di carbossiemoglobina nel sangue pari a quelli riscontrabili in un fumatore medio. I ratti, studiati dal momento della nascita sino all'età adulta (2 mesi), hanno rivelato una alterazione della durata del potenziale d'azione (ADP), parametro fondamentale per la stabilità elettrica delle membrane in miociti isolati; infatti più lungo è il potenziale d'azione maggiore è il rischio di attività elettrica anomala. Non abbiamo rilevato sui ratti in esame alterazioni elettrofisiologiche aritmiogeniche né morti improvvise; tuttavia il prolungamento di ADP che si osserva sui ratti a 4 settimane di età suggerisce che una componente del fumo destabilizza temporaneamente le proprietà elettriche dei miociti ventricolari e questo potrebbe predisporre il muscolo ventricolare a sviluppare aritmie, potenzialmente fatali, soprattutto in concomitanza ad altri fattori scatenanti.

L'importanza di questi risultati ed il loro impatto?
Gli effetti evidenziati nello studio mostrano che l'esposizione prenatale al fumo di sigaretta influenza la maturazione del cuore del neonato predisponendo all'insorgenza di aritmie potenzialmente fatali, e sottolineano l'importanza dell'interazione tra genotipo e ambiente. Questi risultati rappresentano un ulteriore incentivo alla lotta per ridurre l'esposizione fetale e neonatale al fumo di sigaretta.

Come è nata l'idea e come si è sviluppata?
L'eziologia della SIDS è multifattoriale e, sebbene molte ipotesi siano state formulate, le reali cause restano ancora sconosciute. Alcuni studi recenti suggeriscono che modificazioni congenite di canali ionici deputati al controllo dell'elettrogenesi cardiaca possano predisporre alla comparsa di aritmie fatali riconducibili a quelle tipiche della *Long QT Syndrome*. È importante conoscere quali fattori ambientali modificabili possano favorire e far precipitare tali episodi nelle prime settimane di vita. A questo riguardo, una delle evidenze più consolidate è che i neonati esposti al fumo di sigaretta durante la gravidanza sono soggetti ad una serie di effetti negativi tra cui un più alto rischio per la SIDS. Infatti è noto che l'ipossia cronica, conseguente all'aumentato livello di carbossiemoglobina nel sangue, possa causare un rallentamento della crescita del feto ed alterare lo sviluppo fisiologico di organi e tessuti, soprattutto quelli più sensibili alla carenza di ossigeno come il

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: GianLuigi Gessa
Consiglieri: Nicola Braggio, Michele Carruba, Mario Del Tacca, Roberto Fantozzi, Maurizio Massi, Teresita Mazzei, Gennaro Schettini
Segretario: Giovanni Biggio
Past President: Vincenzo Cuomo

Sede del Segretario: Dip. Biologia Sperimentale "B. Loddo" - Fac. Scienze MM. FF. e NN. - Univ. Cagliari Cittadella Universitaria, SS 554 Km 4,500 - 09042 MONSERRATO - tel 070-6754131/132/133 - fax 070-6754166 - *biggio@unica.it*

Segreteria Organizzativa: Viale Abruzzi 32
20131 Milano
Tel: 02-29520311/29513303 Fax: 02-29520179
E-mail : *sifcese@comm2000.it*

Comitato di redazione: Giovanni Biggio, Barbara Gallone, GianLuigi Gessa, Francesco Rossi

Direttore responsabile: Ennio Ongini
E-mail: *ongini@nicox.it*

Internet site: *http://farmacologiaSIF.unito.it*

cervello. Sono invece ampiamente inesplorati gli effetti del fumo materno durante la gravidanza sul *remodeling* elettrofisiologico cardiaco postnatale .

Come intendete proseguire?
Ulteriori ricerche sono attualmente in corso per approfondire gli aspetti molecolari che legano l'esposizione a CO e le modificazioni nell'espressione dei canali ionici responsabili della maturazione elettrofisiologica delle cellule cardiache.
Oltre gli aspetti elettrofisiologici, stiamo inoltre indagando se anche le vie metaboliche cardiomiocitarie risultano alterate.

Le collaborazioni fra i diversi gruppi?
Lo studio, finanziato da *Telethon* e dalla *Scottish Cot Death Trust*, è stato realizzato con la collaborazione di ricercatori dell'Università di Firenze, Bari e Roma "La Sapienza". Questa ricerca si inserisce in un più ampio progetto *Telethon* che si ripropone di chiarire i meccanismi alla base delle aritmie, in cardiomiopatie con diversa eziologia e in particolare nella cardiomiopatia ipertrofica.

I CENTRI DI ECCELLENZA

Center of Excellence on Aging (CEA), Università di Chieti "G. d'Annunzio"

Ne parliamo con Carlo Patrono,
Direttore del CEA
Per saperne di più: *barbi@unich.it*

Che cos'è il CEA?
Obiettivo strategico del CEA è quello di promuovere la ricerca multidisciplinare sulle principali patologie dell'invecchiamento, integrando la ricerca clinica con la ricerca di base all'interno di una stessa struttura dedicata.
È un Centro formato da oltre 140 ricercatori, che compongono circa 25 Gruppi di Ricerca. La sede del CEA è rappresentata dal Centro di Scienze dell'Invecchiamento, un edificio di 13.500 m^2 situato all'interno del campus dell'Università "G. d'Annunzio", realizzato con un finanziamento pubblico di circa 30 milioni di euro. Un terzo dello spazio del Centro è dedicato a laboratori di ricerca di base, un terzo è dedicato alla ricerca clinica ed un terzo ai servizi centralizzati (auditorium, stabulario, etc) ed agli uffici amministrativi. I laboratori di ricerca non hanno vincoli o confini dipartimentali, in quanto il Centro è parte della Fondazione Università "G. d'Annunzio". Questo consente una reale collaborazione tra ricercatori di diverse discipline e la condivisione di spazi e risorse comuni. Inoltre, la co-localizzazione di ricerca di base e ricerca clinica all'interno dello stesso edificio catalizza interazioni di persone, idee e metodologie, con l'obiettivo finale di sviluppare e valutare nuovi paradigmi diagnostici e terapeutici nell'anziano.

Come nasce e si sviluppa il CEA?
La storia del CEA si può riassumere in 3 tappe fondamentali: 1) una scelta strategica di "campo" fatta dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università "G. d'Annunzio", circa 15 anni fa, di focalizzare i propri interessi di ricerca sull'*aging*; 2) un progetto architettonico e organizzativo, varato circa 8 anni fa, per la costruzione del Centro di Scienze dell'Invecchiamento; 3) una proposta progettuale di ricerca multidisciplinare, focalizzata sulle principali patologie dell'invecchiamento, articolata circa 4 anni fa in risposta al bando MIUR per la costituzione di Centri di Eccellenza della Ricerca. Franco Cuccurullo è stato l'artefice della prima fase; Piero Musiani ha coordinato il lavoro, estremamente complesso e articolato, della seconda fase; io ho avuto il privilegio di raccogliere il testimone per il disegno dell'architettura progettuale. Possiamo dire che la costituzione del CEA ha rappresentato lo sbocco naturale di un processo "vocazionale" già iniziato e di scelte strategiche di integrazione già compiute.

I risultati raggiunti finora?
Innanzitutto il coinvolgimento di una massa critica di ricercatori, che lavorano insieme e pubblicano i propri risultati su buone riviste. Faccio un esempio: nell'area cardiovascolare (la più numerosa), l'impact factor (IF) medio dei lavori nei primi due anni è circa 8, con il 30% di lavori pubblicati su riviste con IF superiore a 10. Poi, l'attrazione al CEA di un numero critico di ricercatori (circa un quarto del totale) con interessi primari nel campo della biochimica, farmacologia e fisiopatologia degli eicosanoidi. Sei diversi Gruppi di Ricerca studiano il ruolo degli eicosanoidi nell'aterotrombosi, nei tumori del colon e della mammella e nel morbo di Alzheimer. Questa sinergia di approcci metodologici nell'area del metabolismo dell'acido arachidonico ha consentito ai ricercatori del CEA di sviluppare con successo nuovi progetti collaborativi a livello nazionale (es, FIRB) ed europeo (es, 6° Programma Quadro dell'Unione Europea). Terzo risultato importante del CEA è quello di aver promosso la formazione di giovani ricercatori, attraverso l'istituzione di un Dottorato di Ricerca in Scienze dell'Invecchiamento ed un programma di *Post-Doctoral Fellowship* in collaborazione con la University of Pennsylvania. Di fatto, circa un terzo del finanziamento MIUR del 1° anno e la metà di quello del 2° anno sono stati finalizzati a questo scopo.
Il quarto risultato (di cui vado molto fiero) è quello di aver realizzato all'interno del nostro Centro un "*Clinical Research Center*" (CRC) sul modello delle Scuole di Medicina americane. Si tratta di una struttura con spazi, attrezzature (compresi 30 letti monitorati) e personale dedicati alla ricerca clinica, con l'obiettivo di spostare l'attuale equilibrio degli studi clinici dalla fase III/IV alle fasi iniziali della sperimentazione di farmaci innovativi. Al di là del salto di qualità che una struttura del genere consente di fare rispetto alla tradizionale struttura assistenziale, portare le sperimentazioni cliniche nel CRC consente di fare chiarezza sui costi da attribuire alle esigenze di ricerca rispetto ai costi relativi alla diagnosi e cura dei pazienti, un problema non risolto nell'attuale coincidenza (nel 99% dei casi) di spazi e personale impegnati in queste attività nelle strutture pubbliche assistenziali.

Quali linee di ricerca sono particolarmente rilevanti?
Attualmente, siamo molto interessati al ruolo della cicloossigenasi (COX)-2 nell'aterotrombosi carotidea e coronarica. Su almeno tre fronti: 1) l'espressione di COX-2 nelle cellule infiammatorie e nelle piastrine "giovani" come meccanismo di formazione di trombossano A_2 "resistente" alle basse dosi di aspirina; 2) il ruolo di un polimorfismo funzionale del promotore della COX-2 come fattore cardioprotettivo; 3) i determinanti genetici e molecolari della variabilità individuale nella risposta agli inibitori selettivi della COX-2 nel paziente anziano. In campo oncologico, stiamo studiando strategie innovative per il carcinoma mammario (es, immunoprevenzione ed immunoterapia) e le basi biochimiche e farmacologiche per la prevenzione della cardiotossicità delle antracicline. In campo neurologico, stiamo cercando di realizzare una integrazione tra studi di base sull'attività neuroprottetiva delle cellule gliali, studi relativi allo stress ossidativo e l'attivazione piastrinica nella malattia di Alzheimer e *neuroimaging* delle attività cognitive.

Prospettive future ed ostacoli da superare?
Le prospettive a breve termine sono quelle di potenziare le risorse comuni (es, il centro di proteomica), integrare lo studio della variabilità genetica di un set definito di geni (quello degli enzimi e recettori del metabolismo dell'acido arachidonico) con i correlati farmacologici e clinici nei settori sopra indicati, e di far crescere la rete di collaborazioni nazionali ed internazionali già esistente. Nel medio-lungo termine, la prospettiva è quella di far crescere una nuova generazione di ricercatori capaci di integrare lo studio dei meccanismi fondamentali di malattia dell'anziano con la capacità di verificare nuove ipotesi nei "letti di ricerca" del CRC.
Le difficoltà sono quelle di sempre: legate ai meccanismi di finanziamento della ricerca del nostro Paese, al livello – largamente inadeguato – della spesa pubblica in ricerca ed alla fuga dal nostro Paese di importanti realtà industriali nel settore farmaceutico. Dal MIUR vengono, ogni tanto, segnali positivi ed incoraggianti, come quello della istituzione di Centri di Eccellenza della Ricerca; è auspicabile che queste iniziative siano iscritte all'interno di una solida Politica per la Ricerca, degna delle tradizioni e del potenziale della comunità scientifica italiana.

CONVEGNO MONOTEMATICO SIF

Biologia Molecolare e Cellulare del Rimodellamento Cardiovascolare.

Il convegno monotematico SIF su "Biologia Molecolare e Cellulare del Rimodellamento Cardiovascolare" svoltosi presso il Dipartimento di Farmacologia e Anestesiologia dell'Università di Padova il 27 febbraio 2004, ha visto la partecipazione di 50-60 ricercatori provenienti dalle Università di Bologna, Firenze, Messina, Milano, Modena, Napoli, Salerno, Siena e Padova. Il Convegno si è aperto con la Lettura Magistrale su "Aldosterone e *Remodelling* Cardiovascolare" tenuta dal Prof. Franco Mantero, Endocrinologo dell'Ateneo Patavino, che ha messo in evidenza gli effetti diretti dell'aldosterone sul rimodellamento vascolare, sulla formazione di collageno e un'azione non genomica sulla funzione endoteliale. I risultati sulla sperimentazione animale sono stati messi in relazione con l'osservazione clinica sull'uomo che ha mostrato che nell'iperaldosteronismo primitivo l'ipertrofia ventricolare sinistra è secondaria ad un'aumentata deposizione di collageno. Lo scompenso cardiaco congestizio risulta trarre notevoli vantaggi dall'aggiunta di antialdosteronici alla terapia convenzionale. Sono seguite alla Lettura Magistrale 16 comunicazioni orali su "gli effetti dei ligandi del *peroxisome proliferator-activated receptor-*γ (PPAR-γ) rosiglitazone sul danno intestinale prodotto dalla ischemia/riperfusione nel ratto e sullo sviluppo dello shock non settico nel topo" che hanno dimostrato che il rosiglitazone riduce significativamente il danno da ischemia riperfusione (Cuzzocrea, Messina) e attenua la gravità dello shock non settico (Dugo, Messina); l'importanza dello sviluppo di nuove molecole ciclopentenoniche come il 2-ciclopenten –1-one con attività di prevenzione della restenosi è stata dimostrato utilizzando un modello di danno vascolare nel ratto (Maffia, Napoli); la perossidazione lipidica attiva le *Mitogen Activated Kinases* (MAP chinasi) ERK,1/2 e JNK nell'iperplasia neointimale indotta da interruzione di flusso sanguigno in un modello sperimentale murino di occlusione carotidea (Bitto, Messina); gli aspetti molecolari e istologici del rimodellamento vascolare conseguenti ad una lesione chirurgica nella carotide del ratto hanno messo in evidenza un aumento dell'espressione di proteine della proliferazione e una attivazione delle cellule muscolari lisce e delle piastrine (Rinaldi, Napoli); le alterazioni dei flussi del calcio e le modificazioni biochimiche associate all'iporeattività vascolare in carotidi di ratto a seguito di danno endoteliale di tipo meccanico hanno mostrato il ruolo del calcio nelle alterazioni dei meccanismi post-trasduzionali (d'Emmanuele di Villa Bianca, Salerno); la interazione tra ipossia e fattori di crescita nel rimodellamento vascolare ha dimostrato che l'effetto mitogeno del *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) sulle cellule muscolari lisce vascolari è potenziato dall'ipossia (Parenti, Firenze); il meccanismo dell'effetto antiapoptotico dell'ouabaina in cellule endoteliali umane sembra essere mediato da un meccanismo MAP-chinasi dipendente (Trevisi, Padova); l'apoptosi indotta in cellule endoteliali dallo stress ossidativo è antagonizzata da un peptide (BH-4) derivato delle proteine antiapoptotiche Bcl-2 (Canta-

ra, Siena); cellule dendritiche si differenziano da monociti sotto l'influenza di fattori stimolanti secreti da mastociti e contribuiscono al rimodellamento della parete arteriosa in corso di aterosclerosi (Bellik, Firenze); la via colinergica antiinfiammatoria antishock che coinvolge inizialmente l'attivazione di recettori MC4 del SNC e come tappa finale i recettori nicotinici dei macrofagi epatici potrebbe essere melanocortine-dipendente (Giuliani, Modena); nano cristalli di idroxiapatite integrati in matrici complesse promuovono l'angiogenesi richiesta per il controllo fine dell'osteogenesi (Pezzatini, Siena); la privazione dell'endotelio e l'ipossia inducono una risposta contrattile al VEGF-A nelle cellule muscolari lisce con un meccanismo che molto probabilmente implica l'attivazione della MAP chinasi p38 (Filippi, Firenze); un agonista non peptidico del recettore NK-1 che promuove l'angiogenesi attraverso la via della nitrossido sintasi potrebbe avere interesse terapeutico nelle malattie angiogenesi dipendenti (Finetti, Siena); le importanti correlazioni tra il sistema delle endoteline (ET) e dell'adrenomedullina (AM) nel cuore di ratto suggeriscono che le ET potrebbero contrastare i loro effetti negativi (coronarocostrizione, stimolazione dell'inotropismo cardiaco) mediati da recettori ETA, aumentando il rilascio locale di AM (Belloni, Padova); la infiammazione vascolare e il diabete modulano l'equilibrio di espressione delle due isoforme dei recettori degli estrogeni in cellule muscolari lisce di aorta di ratti resi diabetici (Cignarella, Padova, Milano). La discussione, moderata da Di Rosa, Ledda, Pinto e Zi- che è stata molto vivace e stimolante ed ha messo in evidenza la notevole competenza dei presentatori (o meglio delle presentatrici vista la significativa prevalenza del genere femminile) delle comunicazioni, alcuni dei quali esordienti. Gli organizzatori hanno osservato che il valore delle ricerche presentate e la chiarezza nella esposizione dei risultati sono senza dubbio segnali promettenti per il futuro della nostra disciplina.

Sisto Luciani

NOTIZIE DALL'UNIVERSITÀ
(A CURA DI FRANCESCO ROSSI)

Riordino dello stato giuridico e del reclutamento dei professori universitari. Il Consiglio dei Ministri nella seduta del 16 gennaio 2004 ha approvato lo schema di disegno di legge delega i cui principali punti sono:
Il Ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, bandisce, con proprio decreto, per settori scientifico-disciplinari, procedure finalizzate al conseguimento della idoneità scientifica nazionale, annualmente e distintamente per le fasce dei professori ordinari e dei professori associati, stabilendo in particolare:
- il numero massimo di soggetti che possono conseguire l'idoneità scientifica per ciascuna fascia e per settori disciplinari;
- la partecipazione di docenti designati da atenei dell'Unione Europea nelle commissioni giudicatrici;
- che la durata dell'idoneità scientifica non è superiore a cinque anni;
- che le università procedono alla copertura dei posti di professore di prima e seconda fascia e al conferimento dei relativi incarichi a conclusione di procedure, disciplinate con propri regolamenti, che assicurino la valutazione comparativa dei candidati e la pubblicità degli atti, e riservate ai possessori della idoneità. Il primo incarico è di durata temporanea non superiore a tre anni rinnovabile per altri 3 anni;
- che le università possono procedere alla copertura di una percentuale non superiore al 6 per cento dei posti di prima e seconda fascia mediante nomina in ruolo di studiosi stranieri, o italiani impegnati all'estero, di chiara fama. A tal fine le università formulano specifiche proposte al Ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca che, previo parere del Consiglio Universitario Nazionale, concede o rifiuta il nulla osta alla nomina;
- che le università possono stipulare, contratti di diritto privato a tempo determinato, rinnovabili per non più di 3 anni continuativi, con soggetti in possesso di qualificazione scientifica adeguata alle funzioni da svolgere riconosciuta in ambito internazionale;
- che le università possono realizzare specifici programmi di ricerca sulla base di convenzioni con imprese o fondazioni o con altri soggetti pubblici o privati, che prevedano anche l'istituzione temporanea con oneri finanziari a carico dei medesimi, di posti di professori di prima fascia da coprire mediante conferimento di incarichi della durata massima di tre anni, a coloro che hanno conseguito l'idoneità per la fascia dei professori ordinari, ovvero a soggetti in possesso di elevata qualificazione scientifica e professionale;
- che per svolgere attività di ricerca e di didattica integrativa possono stipulare contratti di collaborazione coordinata e continuativa con possessori di laurea specialistica di durata massima quinquennale e possono essere rinnovati fino ad un massimo complessivo di dieci anni. Il possesso del titolo di dottore di ricerca o del diploma di specializzazione o del master universitario di secondo livello costituisce titolo preferenziale;
- il ruolo dei ricercatori è trasformato in ruolo ad esaurimento e non sono bandite nuove procedure di valutazione comparativa per posti di professore ordinario, associato e di ricercatore. I candidati giudicati idonei e non chiamati a seguito di procedure già espletate, ovvero i cui atti sono approvati, conservano l'idoneità per un periodo di cinque anni dal suo conseguimento;
- il limite massimo di età per il collocamento a riposo è determinato al termine dell'anno accademico nel quale si è compiuto il settantesimo anno di età ed è abolito il collocamento fuori ruolo per limiti di età;
- i criteri e le modalità per riservare, nei giudizi di idoneità per la fascia dei professori ordinari, una quota pari al 15% del contingente annuale ai professori associati con un'anzianità di servizio non inferiore a 15 anni; per la fascia dei professori associati una quota del contingente non superiore al 15%, ai ricercatori confermati che abbiano svolto almeno cinque anni di insegnamento.

Come è noto, questo disegno di legge ha suscitato numerose critiche e proteste nel mondo accademico. Questi, in sintesi, gli aspetti contestati più salienti:
- si ritiene, innanzitutto, inadeguato, lo strumento della Legge Delega, che per sua stessa natura, non consente la indispensabile consultazione del mondo universitario e limita al massimo il dibattito parlamentare;
- risulta assolutamente impossibile modernizzare l'università senza l'apporto di nuove consistenti risorse. L'impianto della riforma è, al contrario, orientato soltanto al risparmio delle risorse;
- manca una chiara definizione degli obblighi dei docenti e l'indicazione delle necessarie verifiche. Manca, un chiaro riferimento all'obbligo di fare ricerca;
- la possibilità di far partecipare alle Commissioni Esaminatrici studiosi di altri Paesi risulta accettabile solo in presenza di norme che prevedano condizioni di assoluta reciprocità con gli altri Stati europei;
- non si comprende perché in una Legge Delega di riordino dello Stato Giuridico dei Docenti Universitari, si debba provvedere alla ridefinizione dei settori scientifico-disciplinari;
- risulta assolutamente inaccettabile la possibilità di nominare professori di prima fascia collegati a convenzioni temporanee con imprese, fondazioni e soggetti pubblici o privati, scelti, con procedure peraltro non chiare, tra soggetti non sottoposti ad alcuna verifica;
- inaccettabile appare la trasformazione del ruolo dei ricercatori in ruolo ad esaurimento. Oltre alla mancanza totale di indicazioni relative alle modalità di reclutamento, con tale disposizione si viene, infatti, a minare alla base la carriera del docente universitario, togliendo ai giovani, che intendono incamminarsi per tale via, sicurezza e motivazioni e limitandone, di conseguenza, fortemente l'entusiasmo;
- nella Facoltà di Medicina, risulta poi, indefinibile l'eventuale ruolo assistenziale di tali figure che non trovano un parallelo in quelle effettivamente incardinate nel Servizio Sanitario Nazionale;
- in questa legge appaiono del tutto dimenticate le Facoltà di Medicina e le loro particolari esigenze. Inoltre, ai Docenti delle Facoltà Mediche vengono imposti i doveri del Personale di Servizio Sanitario Nazionale.

Scuole di Specializzazione mediche nell'anno accademico 2003/2004.
Con decreto Ministeriale del 12 febbraio 2004, sono stati banditi su tutto il territorio nazionale 22 borse di studio per le Scuole di Specializzazione in Farmacologia e 15 posti per le Scuole di Specializzazione in Tossicologia Medica.

Esame di Stato per l'abilitazione all'esercizio delle professioni di odontoiatria, farmacista, veterinario.
Con l'Ordinanza Ministeriale del 6 febbraio 2004 sono state indette per l'anno 2004 le sessioni di esame che si terranno nei mesi di maggio e novembre 2004.

Consiglio Nazionale Studenti Universitari.
Il 24 e il 25 marzo si terranno le elezioni per il rinnovo del Consiglio che prevede la presenza di rappresentanze degli studenti universitari, degli specializzandi e dei dottorandi.

Commissione dei garanti per l'anno 2004.
Con decreto ministeriale del 12 febbraio 2004 n. 31/2004 è stata riconfermata la Commissione dei garanti per i PRIN ed essa è così composta: Giuseppe BENEDETTI (Presidente, Roma "La Sapienza"); Gilberto ANTONELLI (Componente, Bologna); Cesare BALDUINI (Componente, Pavia); Giorgio BARONI (Componente, Cattolica di Milano); Alfredo CORSANEGO (Componente, Genova); Antonio FRANCAVILLA (Componente, Bari); Ettore NOVELLINO (Componente, Federico II di Napoli); Mario PRESTAMBURGO (Componente, Trieste); Francesco ROSSI (Componente, II° di Napoli); Vito SVELTO (Componente, Pavia).

CONVEGNO IN ONORE DEL PROF. ERMINIO COSTA

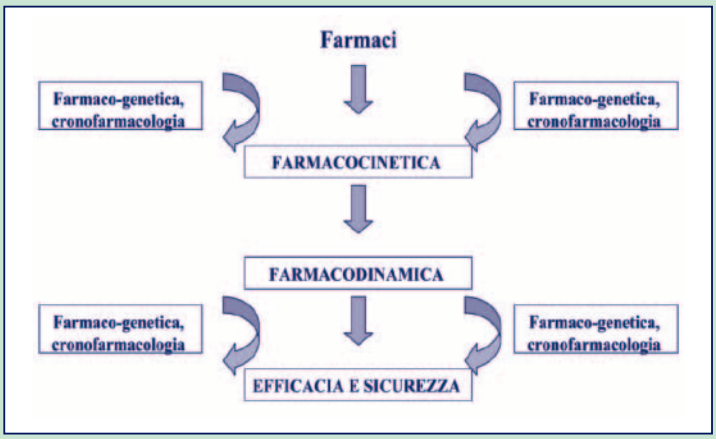
Nei giorni 9-10 marzo 2004 si e' tenuto a Roma, presso la "Sala del Cenacolo" della Camera dei Deputati, il convegno "*Neuroscience in the third millenium: a tribute to Mimo Costa*", organizzato dal professor Gian Luigi Gessa in occasione dell'ottantesimo compleanno del professor Erminio Costa, *Director of the Psychiatric Institute*, Università dell'Illinois a Chicago.
Il professor Costa, dopo un breve periodo (1948-54) in cui e' stato docente all'Universita' di Cagliari, si e' trasferito negli Stati Uniti ove ha svolto l'attivita' di ricerca che lo ha portato ad essere non solo neurofarmacologo di fama mondiale, ma anche *mentor* di piu' di 300 giovani ricercatori di diverse nazionalita', che negli anni si sono susseguiti nei prestigiosi laboratori da lui fondati e diretti (*Laboratory of Preclinical Pharmacology/NIMH*-Washington D.C., *FIDIA-Georgetown Institute for Neuroscience/Georgetown University*-Washington D.C., University of Illinois at Chicago).
In rappresentanza della folta schiera di *alumni* del professor Costa, hanno partecipato al convegno circa 130 ricercatori e docenti affiliati a diverse universita' e centri di ricerca sia italiani che di altre nazioni (USA, Giappone, Regno Unito, Finlandia, Croazia, Spagna, Germania). L'atmosfera e' stata molto affettuosa e pregna di ricordi ed aneddoti centrati sull'importante interazione sia sul piano scientifico che umano con Mimo Costa e con i colleghi

Questa volta vi segnaliamo:

NON SOLO MIMOSE

Flavia Franconi - Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Sassari

Il giorno della Festa della Donna (8 Marzo 2004) presso l'auditorium del Ministero della Salute si è svolto un convegno dal titolo "La salute della donna: differenze, specificità opportunità". Il convegno è stato organizzato dal Ministero della Salute in collaborazione, per la prima volta, con la SIF. Tale occasione è stata catalizzata dal gruppo di lavoro "farmacologia *gender-oriented* " da poco istituito dalla nostra società con lo scopo di promuovere la ricerca, l'informazione e la divulgazione sulla problematica e sensibilizzare le autorità sanitarie su tale argomento.



La farmacologia di genere è stata affrontata attraverso gli interventi della prof. Flavia Franconi che ha tenuto una relazione su "Variabilità *Gender Related* della Risposta ai Farmaci" e della prof Adriana Ceci che ha chiarito, con una dettagliata ed interessante relazione, "Il Pregiudizio di Genere nell'Approccio alla Sperimentazione"; a seguire la dr.sa Laura Pellegrini, direttore dell'Agenzia Servizi Sanitari Regionali, ha illustrato l'attività della Commissione dell'Agenzia deputata a stilare le linee guide per la sperimentazione clinica nel genere femminile. Ricordiamo che tre soci SIF fanno parte di questa commissione: Adriana Ceci, Vincenzo Cuomo e Flavia Franconi.

Flavia Franconi ha sottolineato che le donne sono le più grandi consumatrici di farmaci, rimedi botanici, supplementi, etc (Mann C., *Science*,1995; *Center for Disease Control and Prevention/ National Center for Health Statistic website* www.cdc.gov/nchs/; *Fastats A to Z: Women's health, updated December 2000* www.cdc.gov/fastats/women.htm) e sono le più soggette agli effetti avversi da farmaci (Fattinger K et al *Br. J. Clin Pharmacol* 2000; Szarfman A, 2000 *FDA Science forum* vm.cf-san.fda.gov/-frf/forum/d05.htm) ma ciò nonostante esse sono state, storicamente, trascurate sia nella ricerca preclinica che clinica. La tematica è alquanto complessa perché essa include la farmacocinetica, la farmacodinamica, la farmacogenetica e la cronofarmacologia com'è facilmente evidenziabile dallo schema 1. Inoltre la farmacologia di genere non deve solo limitarsi all'individuazione delle differenze fra i generi, ma deve considerare la peculiarità della vita riproduttiva femminile con i suoi cicli, con i suoi periodi critici quali gestazione e allattamento. Non meno importante, essa deve considerare anche che una grande percentuale (valutabile intorno al 30%) di donne in età fertile assume, per periodi più o meno lunghi, anticoncezionali orali a base di estro-progestinici e che la loro assunzione può modificare il metabolismo di molti farmaci. Quindi, il trattamento con gli anticoncezionali orali può indurre variazioni della risposta farmacologica essendo, anche, provato che l'assunzione contemporanea di altri farmaci, etici e non, può modificare il metabolismo degli anticoncezionali con tutte le conseguenze del caso.

Adriana Ceci ha evidenziato che recentemente, negli USA, le donne sono sufficientemente reclutate in studi di fase III, grazie anche alle nuove normative del FDA; si osserva però che tale inclusione avviene solo negli studi clinici inerenti a trattamenti farmacologici che interessano in maniera specifica le malattie delle donne mentre quando si escludono questo tipo di ricerche cliniche il numero delle donne prese in esame raggiunge solo il 38%. La situazione è, ancora, più grave quando si considerano le ricerche in fase I e II dove l'inclusione delle donne non supera il 22%. Tuttavia, anche quando il reclutamento delle donne è significativo o addirittura prevalente, accade frequentemente che i dati degli studi non vengano esaminati separatamente per maschi e femmine, nonostante ciò sia previsto da apposita norma del FDA. Ancora più desolante, è il panorama italiano ed europeo dove una normativa specifica è assente e c'è la necessità che questo vuoto venga rapidamente colmato.

Particolarmente sensibile alle problematiche della farmacologia di genere si è mostrato il sottosegretario del Ministero della Salute, On. Prof. Antonio Guidi, che nei suoi puntuali e precisi interventi ha dichiarato tutta la sua disponibilità ad intraprendere azioni concrete affinché la salute di genere e la farmacologia di genere in particolare trovino un adeguato riscontro a livello normativo. L'On. Guidi ha così affermato "E' giusto e obbligatorio riconoscere queste differenze ed e' un errore tecnico e scientifico dare un farmaco senza fare distinzioni fra uomini e donne, bambini o bambine. Recepiremo certamente questa richiesta e penso sia giusto anche proporre alla CUF di non validare i farmaci che non sono stati sottoposti ad un serio *trial* clinico differenziato per sesso". Se le iniziative proposte dal sottosegretario alla Salute e quelle proposte dalla dr.sa Pellegrini avranno un seguito, come è prevedibile, potremo dire che uno degli scopi del gruppo di lavoro SIF è stato raggiunto.

e amici di un passato piu' o meno recente, ma sempre molto vivo nella memoria di tutti.
Al convegno non e' mancata una valenza scientifica espressa con la presentazione dei risultati delle ricerche di alcuni dei passati collaboratori del Prof. Costa e soprattutto con la discussione che e' seguita all'interessante quanto "provocatoria" *lectura magistralis* del professor Costa "*Schizophrenia: a GABAergic disorder*". Ancora una volta, nel caso ve ne fosse stato bisogno, il "maestro" ha dato prova agli allievi e a tutti i presenti della sua grande vitalita' scientifica e, soprattutto, di una rara capacita' di accostarsi in modo innovativo ai grandi temi della ricerca.
Nell'occasione, e' stato annunciato che il Presidente della Repubblica Italiana Carlo Azeglio Ciampi ha conferito al professor Costa l'onorificenza di "Cavaliere di Gran Croce".

Maria Luisa Barbaccia
Marino Massotti

PREMI E BORSE DI STUDIO

5 borse da euro 250 ciascuna per la partecipazione di giovani Soci al congresso "Neurobehavioral plasticity" (2-4 Settembre 2004, Roma). Scadenza: 31 maggio.

10 borse di Euro 500 ciascuna per la partecipazione al Congresso EPHAR (14-17 luglio 2004, Porto, Portogallo), riservate a Soci SIF, di età inferiore ai 35 anni, che abbiano inviato un abstract, accettato dal Comitato Scientifico del Congresso EPHAR, e che parteciperanno al Congresso. Scadenza: 1 maggio 2004.

3 borse di Euro 750 ciascuna per la partecipazione di giovani Soci al Congresso CPT2004. Scadenza: 27 aprile 2004.

Contributo viaggio. Per laureati da non più di 6 anni, non strutturati, che vogliono soggiornare presso laboratori esteri, per brevi periodi. Le richieste possono essere ripetute, purchè sia intercorso un periodo di 2 anni. Le domande vanno inviate alla Segreteria della SIF, entro il **30 giugno** e il **31 dicembre** di ciascun anno.

CONGRESSI E CORSI DI FARMACOLOGIA

- 13-16 Maggio 2004, Troina (Catania). 1st OASI Workshop on ***Glia-neuron Crosstalk in Neuroinflammation, Neurodegeneration and Neuroprotection***
  Per ulteriori informazioni contattare:
  edifatta@oasi.en.it;
  http://www.oasiworkshop2004.org/
- 16-17 Maggio 2004, Catania. Satellite Symposium on ***Neuroinflammation as Therapeutic Target in Neurodegeneration***
  Per ulteriori informazioni contattare:
  centrocongressi@tao.it
- 20 Maggio 2004, Convegno CRUI, Farmindustria, SIF, Fondazione DEI Onlus, SSFA: **Sperimentazione clinica dei farmaci e il nuovo decreto legislativo 211/2003**
  Per ulteriori informazioni contattare:
  Filomena.mazzeo@unina2.it
- 13-15 Giugno 2004, Siena. ***1st International Workshop on Cancer Vaccine***.
  Per ulteriori informazioni contattare:
  Correale@unisi.it, Cusi@unisi.it
- 18 giugno 2004, Milano. **Fitoterapia nelle Dislipidemie**
  Per ulteriori informazioni, contattare:
  elda.desiderio@unimi.it; enrica.bosisio@unimi.it
- 22-27 Giugno 2004, Paestum (Napoli). X Convegno monotematico della **SIF "Recenti Progressi nella Ricerca sugli Endocannabinoidi"** nell'ambito del XIV Congresso Internazionale della *International Cannabinoid Research Society* (ICRS).
  Per ulteriori informazioni, contattare:
  www.cannabinoid.org
- 14-17 Luglio 2004, Porto (Portugal). ***4th Meeting of the Federation of European Pharmacological Societies (EPHAR 2004)***
  Per ulteriori informazioni, contattare:
  www.ephar2004.org
- 26-31 Luglio 2004, Catania. ***Summer School of Neuroscience "Receptors and neuropsychiatric disorders (2)"***.
  Per ulteriori informazioni, contattare:
  www.archidesol.com;
  infocongressi@archidesol.com
- 1-6 Agosto 2004, Brisbane (Australia). ***8th World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics (CPT2004)***
  Per ulteriori informazioni, contattare:
  cpt2004@icmsaust.com.au
- 2-4 Settembre 2004, Roma. ***Neurobehavioral Plasticity***
  Per ulteriori informazioni, contattare:
  aldo.badiani@uniroma1.it

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA
Viale Abruzzi, 32 - 20131 MILANO
Pubblicazione iscritta nel Registro Stampa - Tribunale di Milano in data 20/09/1997 - N° 528
Lettera della SIF