

Quaderni

della **SIF**

Periodico della Società Italiana di Farmacologia - fondata nel 1939 - ANNO II n. 7 - Ottobre 2006

Riconosciuto con D.M. del MURST del 02/01/1996 - Iscritta Prefettura di Milano n. 467 pag. 722 vol. 2°

AIFA: passato, presente e futuro

Dr. Nello Martini

Garantire l'unitarietà del sistema farmaceutico, assicurare che il farmaco sia uno strumento per la tutela del diritto alla salute, mantenere l'equilibrio economico nell'ambito del tetto di spesa programmato, incentivare il ricorso ai farmaci generici per assicurare ai malati un numero sempre maggiore di farmaci innovativi, promuovere la ricerca indipendente e gli investimenti in ricerca e sviluppo in Italia, sono i principali obiettivi che l'AIFA si propone di continuare a perseguire dando adempimento alla mission attribuita dalla Legge istitutiva e dalla Convenzione con il Ministero della Salute.

Ma assumendo anche il ruolo di garante per la promozione dell'informazione e della ricerca indipendenti e realizzando al suo interno l'intero processo decisionale in materia di farmaci, l'AIFA intende attuare una nuova politica del farmaco affinché sia superata la dimensione tradizionale che vede il farmaco esclusivamente come fattore di spesa per farlo diventare uno strumento di sviluppo dell'intero sistema.

Continuando il cammino già intrapreso sin dalla sua costituzione per assicurare il governo della spesa e il mantenimento dell'unitarietà del Sistema Farmaceutico, l'Agenzia dedicherà grande impe-

gno non solo per consentire un sempre più rapido accesso ai farmaci innovativi da parte dei pazienti attraverso un processo registrativo snello e la riduzione dei tempi necessari per l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei farmaci, ma continuerà anche ad operare per assicurare la rimborsabilità da parte del SSN e l'accesso uniforme, su tutto il territorio nazionale, a tutti i farmaci essenziali per il trattamento delle patologie gravi e croniche attraverso il continuo aggiornamento del Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN). Infatti, sin dall'inizio delle sue attività nel luglio 2004, l'AIFA ha operato nell'interesse primario del malato assumendo tra i suoi obiettivi primari l'adozione di azioni tese a garantire ai cittadini un rapido accesso ai farmaci innovativi e alle specialità medicinali orfane per le malattie rare. Grazie alla riduzione dei tempi necessari ad ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di nuovi farmaci da 300 a 90 giorni, in due anni di attività l'Aifa ha ammesso alla rimborsabilità 742 nuove confezioni di medicinali tra cui 474 generici. In molti casi si tratta di farmaci importanti per la cura di malattie neoplastiche e di altre patologie gravi quali, ad

Continua a pag. 2

AIFA: passato, presente e futuro <i>N. Martini</i>	1
Il terzo numero del 2006 <i>Il Comitato di Redazione</i>	3
Votazioni area 05 per il rinnovo del CUN (consiglio universitario nazionale)	3
Lettera del Presidente <i>G. Biggio</i>	4
Biotecnologie e qualità della vita <i>G. Cantelli Forti</i>	4
Invecchiamento della donna Luci ed ombre nella cura della menopausa <i>A. Maggi e S. Belcredito</i>	11
Nicotina: neurobiologia e neuropsicofarmacologia <i>M. Marchi</i>	15
Erice, before and after <i>B. Hugman</i>	15
Un farmacologo nella costruzione scientifica e commerciale di una azienda farmaceutica <i>L. Rovati</i>	17
Farmacologia clinica e SSN una sinergia è utile e possibile <i>R. Padriani</i>	19
SIF e farindustria premiano i giovani ricercatori: 20 Giugno 2006 una nuova Giornata di festa <i>G.U. Berti</i>	21
Pharmacological Research: una rivista in continua crescita <i>F. Visioli</i>	22
Farmacologia, Fitoterapia, Farmacovigilanza. Nuovi libri per studenti e non <i>G.U. Berti</i>	22
Interazioni farmacologiche <i>S. Leone</i>	23
Notizie SIF Elezioni dei coordinatori regionali, Premio Benedicenti, Riconoscimento ai soci	23
Notizie dall'Università <i>F. Rossi</i>	24

esempio, l'Aids, il morbo di Parkinson, l'epatite B.

Ora siamo competitivi a livello europeo e l'obiettivo che ci siamo dati è quello di portare in tempi brevi il nostro Paese ad essere punto di riferimento in Europa per la registrazione dei nuovi farmaci.

Altro obiettivo fondamentale dell'AIFA è la promozione dei medicinali generici-equivalenti poiché un loro maggiore impiego consentirà da un lato, di liberare risorse per l'ammissione alla rimborsabilità da parte del SSN dei farmaci innovativi e dall'altro, permetterà anche al cittadino un evidente ed immediato risparmio al momento dell'acquisto di farmaci di fascia C. Nel 2005 rispetto al 2004, il consumo dei farmaci generici è aumentato del 16,6% attestandosi ad un valore di circa 1.552 milioni di euro. In sostanza, attualmente, ogni 4 prescrizioni di farmaci, una è relativa a medicinali a brevetto scaduto. Questo risultato pone l'Italia più avanti rispetto alla Francia, alla Spagna e agli altri Paesi del Sud Europa e dopo l'Inghilterra e la Germania (in cui il generico risulta presente da più di 20 anni). Per incentivare il ricorso a questa classe di farmaci così importante, l'AIFA "lancerà" a breve una grande campagna di comunicazione ad hoc rivolta ai cittadini e agli operatori sanitari che saranno anche chiamati a svolgere un ruolo di primo piano per modificare l'erronea percezione del generico quale farmaco minore che ne rallenta la diffusione.

Una informazione pubblica, corretta, trasparente e indipendente sul farmaco è, infatti, indispensabile per favorire un impiego sicuro ed appropriato dei medicinali e per orientare le scelte terapeutiche sulla base delle evidenze scientifiche più accreditate e contribuire ad assicurare maggiore eticità al mercato. Consente, inoltre, di favorire l'aggiorn-

amento degli operatori sanitari attraverso attività editoriali che in alcuni casi, grazie al ruolo di provider svolto dall'AIFA, sono anche divenute programma di formazione a distanza come, ad esempio, ECCE (Educazione Continua Clinical Evidence) che nella sua prima edizione ha ricevuto circa 20.000 adesioni.

Ma non è tutto. Per promuovere la ricerca indipendente sui farmaci, favorire gli investimenti in ricerca e sviluppo da parte delle aziende farmaceutiche e dare impulso alle sperimentazioni cliniche volte a dimostrare il valore terapeutico aggiunto di nuovi farmaci rispetto a quelli già in commercio, continueranno ad essere annualmente finanziati - come già avvenuto nel 2005 per 54 protocolli di studio - progetti in aree che, nell'attuale organizzazione della ricerca sui farmaci, appaiono destinate a rimanere marginali e che per contenuti, obiettivi, metodologie, abbiano caratteristiche di "eccellenza" e siano capaci di contribuire a trovare risposte rilevanti per la salute pubblica. Saranno, inoltre, stipulati accordi di programma volti a premiare le aziende farmaceutiche che investiranno nel nostro Paese per ampliare i siti di produzione o istituirne nuovi, per potenziare il numero di ricercatori, per sviluppare ricerche su farmaci altamente innovativi.

Inoltre, al fine di ampliare le conoscenze sui farmaci e definire meglio la loro sicurezza d'uso dopo la commercializzazione, migliorare le modalità di utilizzo e l'appropriatezza delle prescrizioni e definire il profilo di sicurezza sulla base della reale pratica clinica, l'AIFA promuoverà anche programmi e studi di farmacovigilanza attiva, in accordo con le autorità regionali, secondo piani di ricerca che coinvolgeranno medici di medicina generale, pediatri, associazioni scientifiche ed istituzioni accademiche.

Costante continuerà ad essere l'impegno nell'assicurare il mantenimento dell'equivalenza del

sistema ispettivo italiano a quello europeo sulle officine di produzione dei medicinali e delle materie prime (GMP) al fine di garantire che la produzione di medicinali sia compiuta secondo criteri tecnici e metodologici tali da assicurare la qualità del prodotto fabbricato. Anche la sicurezza relativamente alle sperimentazioni di farmaci in ambito umano continuerà ad essere garantita attraverso la costante verifica del rispetto delle norme di Buona Pratica Clinica (GCP).

Poiché il farmaco vive in un sistema che richiede il confronto di ogni Agenzia Europea con gli altri soggetti regolatori, l'AIFA darà un forte impulso al rafforzamento delle relazioni internazionali al fine di assumere un ruolo autorevole e di prestigio in ambito comunitario, valorizzare la presenza italiana nelle procedure di registrazione di mutuo riconoscimento e offrire un sempre maggior contributo scientifico alle procedure di registrazione centralizzata, con particolare riguardo ai farmaci innovativi ed ai farmaci orfani.

Infine, con l'adesione dell'AIFA ad una politica europea di benchmarking per individuare le migliori prassi regolatorie nelle Agenzie Farmaceutiche europee e con l'impulso dato all'adozione di un sistema di qualità basato sulla norma ISO 9001:2000, è già stata attribuita fondamentale importanza alla qualità e alla trasparenza delle procedure per assicurare l'efficienza e l'omogeneità delle attività svolte e di quelle che saranno poste in essere. È stato, quindi, avviato il percorso per garantire l'equivalenza delle attività ispettive e di autorizzazione alla produzione con gli accordi internazionali di Mutuo Riconoscimento e, mediante l'implementazione progressiva delle Procedure Operative Standard (POS) e l'adozione del Manuale delle Procedure di prossima pubblicazione, sarà assicurata l'omogeneità delle azioni poste in essere dall'AIFA e la trasparenza degli atti.

Il terzo numero del 2006

Il Comitato di Redazione

Anche questo numero, grazie ai numerosi contributi preventivi, affronta numerosi temi di grande interesse scientifico e sociale. In primis, ringraziamo il Direttore Generale della AIFA, Dr. Nello Martini che, in maniera sintetica, ma estremamente chiara e convincente, ha illustrato il lavoro svolto dall'Agenzia e la politica che l'Agenzia intende portare avanti nel prossimo futuro. L'articolo del Prof. Cantelli Forti, scritto in maniera molto didattica, ci ha portato dentro una tematica a noi non troppo familiare ma che appassiona l'opinione pubblica. Mentre la Prof. Adriana Maggi e la sua collaboratrice gettano un po' di luce nel mondo intrigante e misterioso degli estrogeni evidenziando le certezze e l'incertezze senza trascurare i SERM correlandolo anche con un processo di grande rilevanza l'invecchiamento.

Segue poi un breve riassunto delle tematiche affrontate nel convegno organizzato dalla SIF sulla tossicodipendenza da nicotina e sui trattamenti da adottare per favorire la cessazione e, di questo, dobbiamo ringraziare il Prof. Marchi.

In un momento in cui si sta discutendo a tutti i livelli d'informazione, il Dr. Hugman ci da un importante e documentato contributo. Attraverso il censimento dei Servizi di Farmacologia Clinica, il Prof. Padrini ci ricorda che l'Italia ha bisogno di questa figura professionale. Segue un breve riassunto della consegna dei premi SIF-Farmindustria avvenuta a Roma lo scorso 20 Giugno, approfittiamo dell'occasione per comunicare che le diapositive presentate dal Presidente durante la sua relazione annuale sono disponibili sul sito <http://sif.unito.it>.

Ancora una volta dobbiamo ringraziare Pharmacological Research e tutte le persone che fanno accadere ciò di cui nominiamo solo il Prof. Rodolfo Paoletti, il Prof. Fiorenzo Battaini, il Dr. Francesco Visioli e la Dr. Ida Ceserani per i successi internazionali raggiunti nella speranza di poter continuare così.

Inoltre, abbiamo voluto informare i soci e tutti i membri della area 05 (Scienze Biologiche) che ci sono le votazioni del CUN.

Siamo anche molto lieti di ospitare l'articolo del Prof. Rovati che in maniera convincente ci illustra il modo per diventare imprenditori partendo dalla Università. Dello scritto del Prof. Rovati abbiamo apprezzato la semplicità con cui tutto accade, ma abbiamo anche capito che la semplicità deriva dal coraggio e dalla determinazione.

Votazioni area 05 per il rinnovo del CUN (Consiglio Universitario Nazionale)

Il prossimo 4 dicembre si voterà per il rinnovo del Consiglio Universitario Nazionale. Ciascuna delle 14 Aree in cui sono raggruppati i diversi Settori Scientifico Disciplinari dovrà eleggere un Professore Ordinario, un Professore Associato ed un Ricercatore.

Le diverse aree sono state riunite in due gruppi di 7 ciascuna mediante sorteggio. I rappresentanti di uno dei due gruppi rimarranno in carica per un quadriennio, i rappresentanti dell'altro gruppo rimarranno in carica per 6 anni.

Le aree i cui rappresentanti – eletti a dicembre – rimarranno in carica per 6 anni sono le seguenti: 01, 02, 04, 06, 08, 11, 14.

Le aree i cui rappresentanti rimarranno in carica per 4 anni

sono le seguenti: 03, 05, 07, 09, 10, 12, 13.

Pertanto i rappresentanti dell'area 05 Scienze Biologiche – che raggruppa 19 s.s.d. - rimarranno in carica per 4 anni.

I Presidenti delle Società di Anatomia e Istologia, Biochimica e Biologia Molecolare, Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Botanica, Ecologia, Farmacologia, Fisiologia, Nutrizione Umana, Scienza della Vegetazione, Tossicologia, Zoologia, dopo una serie di contatti preliminari ed alcune riunioni collegiali, hanno concordato di proporre all'elettorato dell'area 05 una terna di rappresentanti che - per le loro caratteristiche di validità scientifica, esperienza accademica, impegno, affidabilità e

serietà - si è certi possano riscuotere un pieno meritato consenso, e garantire una ampia rappresentanza culturale, scientifica e accademica di tutti i s.s.d dell'area.

Si tratta dei Colleghi:

Vincenzo Cuomo, Farmacologo della Facoltà di Farmacia della Università La Sapienza, quale rappresentante dei Professori Ordinari;

Marco Cucco, Professore Associato di Zoologia della Facoltà di Scienze F.M.N. della Università del Piemonte Orientale, quale rappresentante dei Professori Associati;

Fabio Naro, Ricercatore di Istologia della Facoltà di Medicina e Chirurgia della Università La Sapienza, quale rappresentante dei Ricercatori.

Un breve curriculum di ciascuno di essi potrà essere reperito sul sito

della SIB <http://abel5.bio.uniroma1.it/sib/news/cun.htm>

Si è convenuto che nel caso di decadenza per qualsiasi motivo di uno dei rappresentanti di cui sopra, il nominativo da proporre per la successiva votazione a completamento del quadriennio sarà individuato nell'ambito culturale che ha designato la persona che decade, e con il consenso della comunità scientifica che si identifica nel presente documento.

È stato inoltre unanimemente concordato che, se i suddetti candidati risulteranno eletti, alla scadenza del quadriennio verranno proposti nominativi di Colleghi che assicurino una alternanza con s.s.d. diversi da quelli rappresentati nel primo quadriennio.

Tutte le Società surricordate desiderano esprimere il più sentito sincero ringraziamento ai Colleghi Ferdinando Palmieri, Fabio Ruzzier e Paolo Caputo per la preziosa attività svolta con dedizione, competenza e capacità nell'ambito del CUN durante tutto l'arco del loro mandato.

Lettera del Presidente

Cari Soci,

Come avrete letto nell'articolo che appare qui sopra e nella mia precedente lettera, il prossimo 4 dicembre si svolgeranno le elezioni dei rappresentanti delle varie aeree scientifiche al CUN. Come, oramai, ben sapete il candidato dei professori ordinari dell' aerea 05 (Scienze Biologiche) è il Prof. Vincenzo Cuomo, Farmacologo della Facoltà di Farmacia della Università La Sapienza di Roma. Vi ricordo che la candidatura del Prof. Vincenzo Cuomo è avvenuta pressoché all'unanimità da parte dei rappresentanti delle varie discipline afferenti all'aerea 05, in segno della grande stima che si è guadagnato nel mondo accademico con la sua costante ed intelligente attività accademica, didatti-

ca e scientifica.

Il Prof. Vincenzo Cuomo, ha sicuramente tutte le doti necessarie per svolgere le importanti e difficili attività necessarie per un proficuo funzionamento del CUN.

Questo è un momento di grande importanza per la Farmacologia Italiana e la candidatura dell'amico Enzo rappresenta un riconoscimento alla SIF e a tutti i suoi Soci. Gli obiettivi della farmacologia sono molteplici e ambiziosi e necessitano del costante impegno che Enzo saprà garantire.

Sono sicuro che il consenso che ognuno di voi vorrà dare a Enzo Cuomo verrà ripagato da un contributo onesto, trasparente e di elevata qualità.

Giovanni Biggio

Biotecnologie e qualità della vita

Prof. Giorgio Cantelli Forti



Figura 1

In tempi di grande oscurantismo e di gravi pregiudizi anti-scientifici che possono produrre danni irreparabili al nostro Paese, ho sentito il dovere, anche in qualità di Presidente, di impegnare la Società Italiana di Tossicologia (SITOX) in iniziative culturali indirizzate a promuovere una corretta conoscenza su argomenti che disorientano la Società civile.

Mago Merlino (Fig. 1) non è più il riferimento della Tossicologia che, da antica scienza dei veleni e del danno acuto, svolge oggi il suo ruolo nel campo della "prevenzione" indagando principalmente i meccanismi molecolari d'azione degli agenti chimici e fisici, definendo i limiti di esposizione ad

essi e la loro accettabilità d'uso nel rapporto rischio-beneficio.

I contaminanti alimentari sono un esempio importante del contributo che la moderna Tossicologia offre ai consumatori. I contaminanti sono di diversa natura ed origine, vanno studiati e controllati. Il loro monitoraggio chimico deve basarsi su precise conoscenze dei rischi per la salute dell'uomo e dell'ambiente ed i limiti di accettabilità (ovvero la non accettabilità) devono basarsi sul metodo dell'analisi bio-tossicologica. La Figura 2 illustra chiaramente la complessità del problema e la molteplicità delle fonti ambientali che producono i possibili contaminanti degli alimenti.

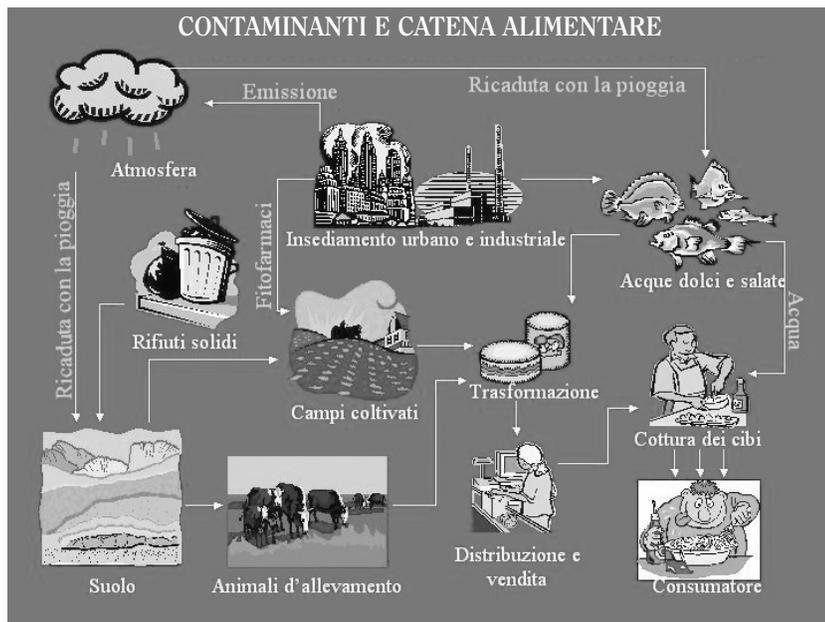


Figura 2

Se la Tossicologia ha oggi sofisticate metodologie per fornire risposte a tali problematiche per operare scelte sanitarie ed ambientali, troppi fattori e soggetti tendono, di volta in volta, ad enfatizzare aspetti puntiformi tali da generare allarmismi che stressano l'opinione pubblica ed inducono a scelte non sempre corrette.

Non mi soffermo, ma credo che tutti abbiamo in mente esempi che, nell'ultimo decennio, sono stati presentati dai media come eventi catastrofici. Li ricordate? Perché non se ne parla già più dopo brevi periodi? Non esistono forse più? Semplicemente non godono più di *appeal* per i media e questo perché? La risposta può essere: o la scienza è stata così capace da eliminare il rischio, ed allora ci dobbiamo fidare di più degli scienziati, oppure si trattava di eventi strumentalmente amplificati ed allora gli scienziati non sono stati opportunamente interpellati.

In quest'ultimo caso, la Figura 3 può essere molto utile per capire quali variabili indipendenti si innestano sul tema del rischio alimentare. Nel tempo della tecnologia di comunicazione sofisticata, sappiamo dare corrette informazioni? La risposta è no! La Società attuale non sa diffondere una informazione corretta che per-

metta al cittadino di operare criticamente e individualmente scelte e, di conseguenza, assumere atteggiamenti coerenti in tema di rischio tossicologico.

In campo alimentare, gli stereotipi divenuti negli ultimi anni dei veri dogmi per la popolazione generale sono: 1) i prodotti naturali sono sani, 2) il biologico è salute, 3) gli organismi geneticamente modificati (OGM) sono un danno per l'uomo e sono inquinanti per l'ambiente. Si sottovaluta l'evidenza del rischio tossicologico da tossine naturali (aflatossine, ocratossine, patuline, ecc.), la

loro contaminazione degli alimenti non trattati o non OGM, ovvero si nega il rischio da residui di rame, di rotenone e di piretroidi negli alimenti biologici.

Gli OGM sono quindi oggetto di rifiuto basato su certezze ideologiche e non su certezze approfondite con acquisizioni scientifiche. Molti ritengono le biotecnologie un rischio, ma non ne conoscono il significato, né il metodo applicativo e, tanto meno, i prodotti dell'ingegneria genetica.

Sono stati sollevati gravi dubbi sia in termini di rischio tossicologico per l'uomo sia di contaminazione ambientale, tali da creare compulsive reazioni nella popolazione generale che ha sviluppato in maniera superficiale il rifiuto agli OGM. I più non conoscono le Biotecnologie e quindi ignorano che con le stesse metodologie si producono, oltre agli OGM, anche farmaci e prodotti per il recupero di siti inquinati.

Constatando questa carenza di informazione, la Società Italiana di Tossicologia (SITOX), da anni convinta dell'importanza strategica delle Biotecnologie sia per la ricerca nazionale che per la formazione universitaria e per la Società più in generale, ha organizzato una serie di eventi di rilievo nazionale, per richiamare l'attenzione dell'opinione pubblica

Figura 3



sul ruolo dell'ingegneria genetica finalizzata alla qualità della vita e dell'ambiente. Inoltre, intende promuovere una corretta conoscenza del problema, oggi fuorviato da falsi spettri inculcati nell'opinione pubblica e richiamare l'attenzione sul fenomeno speculativo che vede più di 5.000 giovani impegnati nei Corsi di Laurea in Biotecnologie delle Università italiane senza che, d'altra parte, vengano creati i presupposti per il loro futuro inserimento nel mondo del lavoro.

Per questi fini, sono state predisposte numerose iniziative tra le quali due *Consensus Conferences* a Bologna il 5 Maggio 2004 e il 13 Luglio 2005. Le Conferenze, alle quali hanno aderito 16 e 21 Società scientifiche rispettivamente, hanno ampiamente dibattuto il tema della sicurezza delle Biotecnologie per l'uomo e per l'ambiente nonché della coesistenza tra colture tradizionali, biologiche e geneticamente modificate, concludendo i lavori con la stesura di due documenti che sono stati successivamente approvati dai Consigli Direttivi delle Società partecipanti, che rappresentano complessivamente oltre 10.000 Ricercatori italiani.

L'etica professionale ha guidato gli estensori dei documenti che, in premessa, hanno verificato la condivisa opinione che la problematica delle Biotecnologie sia stata fino ad ora male interpretata o utilizzata in maniera speculativa per creare preoccupazione nella popolazione generale, così da portare come ricaduta danni, non solo di tipo economico, per il nostro Paese. I documenti sono stati stampati in migliaia di copie e diffusi capillarmente dopo la loro presentazione ufficiale.

Il primo Documento di consenso da titolo "**Sicurezza alimentare e OGM**", presentato ufficialmente a Milano il 3 Novembre 2004, ha avuto lo scopo di fornire precise informazioni sulle conoscenze scientifiche conseguite sulla sicurezza degli OGM, fornendo

peraltro una completa bibliografia, e di permettere al lettore attento di acquisire gli elementi di base necessari per sviluppare un sereno giudizio sul valore delle Biotecnologie e per assumere un conseguente comportamento responsabile nelle scelte economiche, in linea con quanto una Società moderna deve fare.

Ritengo comunque importante riportare di seguito le considerazioni conclusive affermando che:

- Gli OGM sono regolati da un quadro normativo che non ha eguali nel campo alimentare e pertanto risultano essere più controllati di qualunque altro prodotto alimentare. Tutte le analisi per la valutazione della sicurezza alimentare inoltre devono essere effettuate prima della loro immissione sul mercato.
- Risulta opportuno concentrare l'analisi non tanto sulla tecnologia con cui vengono prodotte queste piante, ma piuttosto sui caratteri genetici inseriti, seguendo un approccio *caso per caso*.
- Gli OGM oggi in commercio, avendo con successo superato tutte le analisi e l'iter necessario all'autorizzazione, sono da ritenersi, sulla base delle conoscenze attuali, sicuri sia per l'uso alimentare umano che animale.
- Andrebbe pertanto abbandonato l'atteggiamento manicheo "pro" o "anti" OGM intesi nel loro insieme a favore di un consenso razionale perché informato sul processo e sui prodotti derivanti.

Dette conclusioni sono in linea con quanto già espresso dai più prestigiosi organismi scientifici nazionali e internazionali. Lo stesso Commissario Europeo della Ricerca, Philippe Busquin, al termine dello studio UE durato 15 anni (1985-2000), e che aveva coinvolto 400 centri di ricerca pubblici per un totale di 70 milio-

ni di euro, è giunto alle medesime conclusioni affermando che "*le ricerche dimostrano che le piante geneticamente modificate e i prodotti sviluppati e commercializzati fino ad oggi, secondo le usuali procedure di valutazione del rischio non hanno presentato alcun rischio per la salute umana o per l'ambiente. Anzi, l'uso di una tecnologia più precisa e le più accurate valutazioni in fase di regolamentazione rendono probabilmente queste piante e questi prodotti ancora più sicuri di quelli convenzionali*".

Resta ora da considerare quali benefici ne possono derivare per la popolazione generale.

Nel caso degli OGM, la maggior parte delle modifiche genetiche apportate a piante permette in agricoltura un aumento della produttività e della sicurezza delle derrate alimentari. Le 5 varietà di mais BT autorizzate al commercio in Europa, sono un chiaro esempio. Esse, resistendo all'infestazione da Piralide portano, da una parte, ad una maggiore produzione del 10-20% e dall'altra parte, limitano l'infezione da *Fusarium* con conseguente minore produzione e contaminazione da Fumonisine, note e potenti tossine cancerogene. Inoltre, deve essere considerato il vantaggio preventivo dovuto all'immagazzinamento di derrate più sane in quanto sulla granella si formano meno micotossine, tra cui le aflatossine. Tutti sappiamo che questo noto e potente cancerogeno crea oggi una vera emergenza in campo zootecnico e lattiero-caseario.

Sul piano economico, poi, le produzioni agricole non da Biotecnologie vengono messe in seria difficoltà in Europa dai prezzi di mercato, condizionati dall'aumento delle produzioni GM in aree disagiate o non tradizionalmente vocate quali India, Australia, Sud America e Filippine. Oggi gli oltre 52 OGM autorizzati garantiscono nel mondo il 61% del cotone, il 54% della soia e il

25% del mais prodotti.

Sul piano della sicurezza alimentare e della salute dell'uomo e dell'ambiente, alcuni comuni esempi chiarificano come gli OGM possano dare benefici semplici, ma sostanziali.

1) Il caso del basilico: le foglie giovani di qualche centimetro contengono come aroma il metil-eugenolo, sostanza risultata sperimentalmente cancerogena, mentre le piante adulte (foglie di circa 10 cm), sviluppano un enzima demetilante che converte il metil-eugenolo a eugenolo, che non ha tale tossicità. Utilizzando metodi tradizionali, non è stata identificata nessuna varietà di basilico con

zionale (tabella 1): senza tuttavia ottenere i benefici sperati.

La soluzione biotecnologica consiste nell'integrazione di un gene che conferisca resistenza all'infestazione del portainnesto. La varietà di melo successivamente innestata non subirà alcuna modificazione genetica, non sarà quindi classificabile come OGM.

3) Il caso pomodoro: bloccando la produzione dell'enzima poligalatturonasi che causa il rammollimento dopo la maturazione, il pomodoro è conservabile più a lungo ed è meno esposto agli attacchi di muffe e batteri. Il frutto può essere lasciato maturare più a lungo sulla pianta, garantendo

- b) aiutare le piante a sopportare condizioni climatiche difficili
- c) permettere la coltivazione in terreni poco adatti
- d) migliorare i contenuti nutritivi della pianta
- e) sviluppare caratteristiche utili alla trasformazione alimentare

5) OGM per la salute umana.

Uno degli obiettivi più rilevanti delle Biotecnologie è quello di aiutare a risolvere problemi di salute tramite l'alimentazione. L'introduzione di una informazione genetica "nuova" in una pianta può anche consentire il suo utilizzo per produrre sia medicine (vacini od ormoni) che materiali chimici di uso industriale. Un esempio può essere una varietà di pomodoro che contenga una più forte presenza di Licopene, sostanza antiossidante che protegge i vasi sanguigni e previene alcune forme di tumore. Un altro esempio importante, già in essere, è dato da riso geneticamente modificato (golden rice) contenente beta-carotene, un precursore della vitamina A. I Carotenoidi sono antiossidanti e distruttori di radicali liberi e possono contribuire a prevenire il cancro, le malattie cardiache e l'invecchiamento precoce. La carenza di vitamina A rappresenta un grave problema sanitario in ben 118 Paesi, in quanto causa primaria di 500.000 casi di cecità irreversibile e di quasi 2 milioni di morti ogni anno nei Paesi la cui dieta si basa sul riso. Si stima che alleviando la carenza di vitamina A tra i bambini in età prescolare dei Paesi in via di sviluppo, sia possibile ridurre la mortalità fino al 23%.

Dopo questi esempi è utile trarre almeno una riflessione conclusiva: il metodo di miglioramento genetico schematizzato nella Figura 4 utilizza tecniche convenzionali di incrocio per ottenere una varietà di patata con caratteristiche nuove.

La Figura 5 illustra, invece, un procedimento di ingegneria genetica che permette di conseguire, in maniera mirata, un miglio-

Tabella I

METODO	RISULTATO
Rimozione manuale delle larve	Inefficace
Trattamento con insetticidi	Inefficace
Copertura del suolo con reti per evitare il volo dell'insetto adulto	Costoso
Diffusione nel suolo del fungo <i>Beauveria brongniartii</i> , un parassita della larva	Efficace solo in alcune condizioni ambientali e pericoloso perché diffonde aflatoxine nel terreno

basso o nullo contenuto di metil-eugenolo. La soluzione biotecnologica si basa sull'analisi della via metabolica che porta alla sintesi del metil-eugenolo e quindi si potrebbe introdurre un gene antisenso che ne inibisca la sintesi. Il vantaggio per la salute dell'uomo deriverebbe dall'eliminare un fattore di rischio.

2) Il caso del melo della Valle d'Aosta: è molto illuminante. Infatti l'intervento dell'ingegneria genetica è a monte del prodotto (mela) che viene consumato ed è infatti indirizzato alla salvaguardia della pianta. Infatti, il principale difetto condizionante la produttività è la sensibilità alle larve di *Melolontha Melolontha* che si cibano delle radici del portainnesto e di conseguenza la parte aerea (pianta innestata) deperisce e muore. Particolarmente sensibili all'infestazione sono le giovani radici dei nuovi impianti. Sono state percorse diverse strade per conseguire una soluzione tradi-

do migliori qualità alimentari, senza trascurare il fatto che un frutto più consistente, dalla polpa migliorata, presenta minori problemi di trasporto. Il caso pomodoro è un tipico esempio di OGM che non contiene un gene "straniero": la modifica genetica è infatti ottenibile prelevando un gene dalla stessa pianta e reinserendolo poi in orientamento opposto.

4) OGM e "agricoltura sostenibile". L'agricoltura sostenibile è quella che, pur rimanendo intensiva, riduce l'impatto ambientale provocato dalle sostanze chimiche utilizzate contro le erbe infestanti e come fertilizzanti. L'ingegneria genetica permette di adattare le piante all'ambiente nel quale sono coltivate. Le piante GM possono limitare l'impiego della chimica nelle coltivazioni. Pertanto, le piante transgeniche possono contribuire a:

- a) rendere le piante resistenti a un parassita

LE TECNICHE DI MIGLIORAMENTO CONVENZIONALI

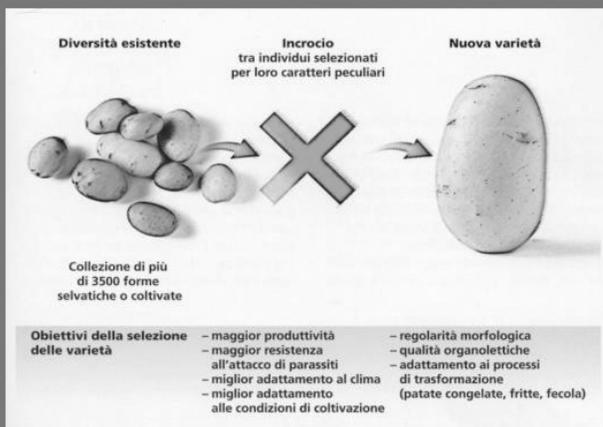


Figura 4

mento genetico nella mela per ottenere una varietà resistente alle muffe.

Allo stato attuale solo il primo metodo è accettato, ma in entrambi i casi si ha uno scambio di geni. Il lettore si chiederà perché questo comportamento opposto, se comunque si trasferiscono geni e vi sono vantaggi certi? Rimane il demone della “manipolazione genica” fatto dalle Biotecnologie.

Ma la “manipolazione genica” non avviene anche per produrre farmaci? Perché allora non si sono create le stesse preclusioni? La Figura 6 illustra che, anche per realizzare farmaci, le procedure di ingegneria genetica sono le stesse.

L'evidenza clinica documenta che per fortuna oggi sono stati introdotti in terapia numerosi farmaci da Biotecnologie, di cui alcuni esempi sono riportati nella Tabella II. Questi farmaci hanno permesso di affrontare in maniera concreta numerose gravi patologie che affliggono l'uomo: il metodo biotecnologico ha permesso di produrne quantità tali da ampliare enormemente il numero dei pazienti trattati, specie se appartenenti a fasce deboli o a Paesi economicamente svantaggiati.

Questi farmaci sono però sicuri come i tradizionali? Va allora precisato che il processo di immissio-

ne sul mercato di un farmaco da Biotecnologie non si esaurisce con la sua realizzazione, ma richiede una capillare procedura di valutazione della sua sicurezza. La procedura coinvolge tutti i possibili aspetti di importanza regolamentatoria (Tabella III), in base a linee guida internazionali estremamente severe (Tabella IV).

La descrizione dettagliata dei regolamenti e delle procedure di valutazione della sicurezza dei farmaci biotecnologici non possono essere qui affrontate. Tuttavia, dall'analisi delle Tabelle è immediatamente comprensibile che le procedure di valutazione tossico-

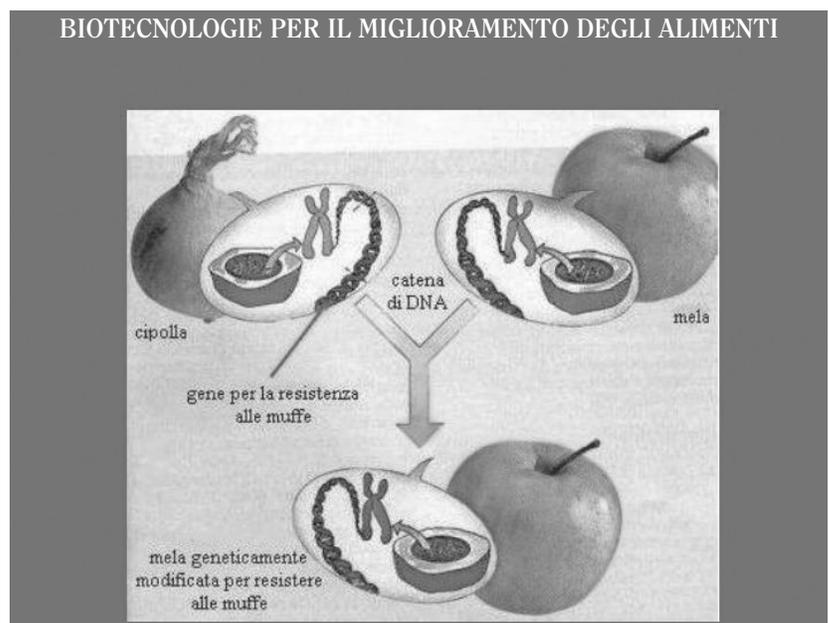
logica sono molto serie e garantiste. Di conseguenza, deve essere detto con forza che, con metodi al caso predisposti, analogamente si attua la valutazione dei prodotti GM: la dimostrazione di tutto questo è data dal fatto che la complessità e l'accuratezza della valutazione della sicurezza ha permesso ad oggi l'autorizzazione all'immissione in commercio, a livello mondiale, di un numero limitato di OGM.

Il secondo Documento di consenso dal titolo “*Coesistenza tra culture tradizionali, biologiche e geneticamente modificate*”, presentato ufficialmente a Roma il 29 Marzo 2006, affronta un argomento di grande rilevanza scientifica per le ricadute pratiche sui consumatori, sugli imprenditori e sugli ambientalisti. Il documento raccoglie la normativa e le informazioni scientifiche disponibili pubblicate a livello nazionale ed internazionale, al fine di verificare lo stato dell'arte e di ricavare indirizzi opportuni sul tema della coesistenza.

Sulla base delle esperienze accumulate e dei risultati degli studi ad hoc precedentemente illustrati risulta possibile affermare che:

- le piante transgeniche non differiscono dalle varietà convenzionali nel loro comportamento in campo, eccetto per la

Figura 5



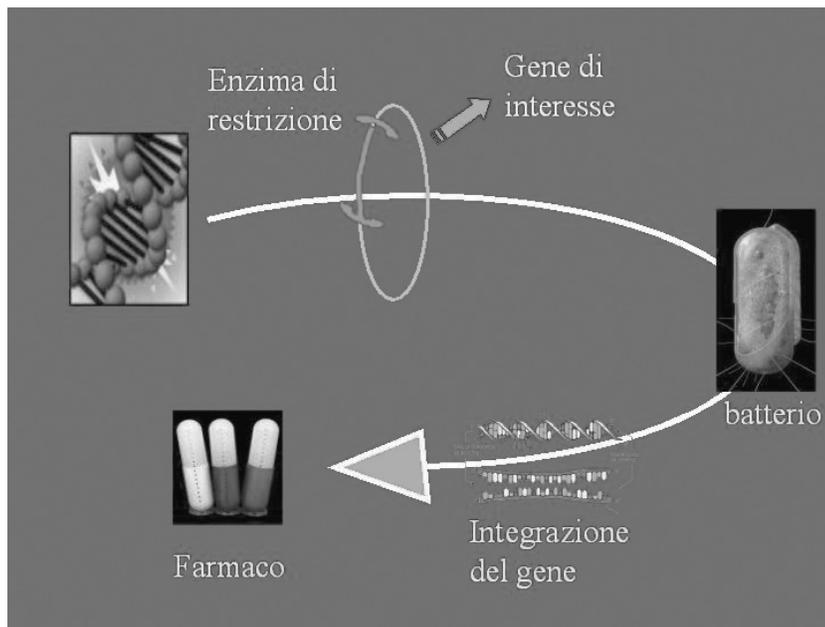


Figura 6

Tabella II - PRODOTTI TERAPEUTICI DERIVANTI DA DNAr

Agente	Peso molecolare	Composizione
TPA(s)	25.000 - 100.000	Glicoproteina
Insulina	5.100	Proteina
Eritropoietina	36.000	Glicoproteina
Interferone	17.000 - 25.000	Glicoproteina
HGH	21.500	Proteina
Vaccino anti Epatite B	Diverse subunità	Glicoproteina
Fattore VIII	> 1.000.000	Glicoproteina

Tabella III - ASPETTI DI IMPORTANZA REGOLAMENTATORIA

<ul style="list-style-type: none"> • Origine dei materiali Microorganismi geneticamente ingegnerizzati Linee cellulari di mammifero trasformate Ibridomi • Lavorazione Chiara strategia di produzione e controlli "in process" Validazione dell'inattivazione e rimozione del virus • Purificazione del prodotto finale Procedure di frazionamento e cromatografia Purificazione per affinità (i.e. Mab) Pastorizzazione Liofilizzazione • Qualità del prodotto finale Metodi accurati e precisi Specificazioni rigorose
--

caratteristica desiderata con modifica.

- i criteri che stanno alla base dei

piani di coesistenza delle varietà convenzionali sono razionali e possono costituire il modello

per stabilire analoghi criteri per le varietà transgeniche.

- sono già oggi disponibili, per le principali colture, pratiche agricole che consentono di rispettare la soglia dello 0,9% per i prodotti non-OGM imposta dal Regolamento Europeo 1830/2003.
- tali pratiche, correttamente predisposte, non comportano significativi aumenti dei costi di gestione e sono adattabili al contesto agrario italiano.
- anche se le osservazioni fin qui raccolte indicano un'omogeneità di comportamento delle colture nei diversi ambienti analizzati, appare opportuno seguire un approccio che tenga conto anche delle caratteristiche pedoclimatiche e ambientali del territorio, per ottimizzare l'efficacia delle azioni intraprese e proporzionarle in modo tale da non gravare gli agricoltori di oneri superiori a quelli necessari.
- la ricerca in campo e i modelli statistici indicano che nel caso del mais, una distanza adeguata (di 25-40 metri) tra campi di mais geneticamente modificato e convenzionale è sufficiente al fine di mantenere il livello di impollinazione incrociata sotto la soglia dello 0,9% sancita dalla UE ai fini della dichiarazione "non-OGM".

La coesistenza tra i diversi sistemi agricoli è pertanto possibile rispettando i criteri indicati dalla Raccomandazione europea: trasparenza, scientificità, proporzionalità e specificità, e promovendo azioni di monitoraggio e gestione delle pratiche di coesistenza adottate.

Concludendo, con serenità posso aggiungere che la Scienza rivolta al miglioramento della vita dell'uomo e dell'ambiente è un bene così prezioso che non può essere fermata!

Saremo in grado di toglierci questi pregiudizi? Sono certo di sì, ma quando? Sempre tardi.

BIBLIOGRAFIA

ACRE (2002) Background Paper Gene Flow From Genetically Modified Crops; AK Bock, K Lheureux, M Libeau-Dulos, H Nilsagård, E Rodriguez-Cerezo (2002) Scenarios for co-existence of genetically modified, conventional and organic crops in European agriculture (IPTS - JRC). aphis.usdagov/brs/soybean

Agroscope FAL, 2005. Koexistenz einer Landwirtschaft mit und Gentechnik.

Bateman AJ, 1947. Contamination of seed crops. II. Wind pollination. *Heredity* 1: 235-46

Burks et al (1995) Assessment of the 4ac endogenous allergens in glyphosate-tolerant and commercial soybean varieties. *J. Allergy Clin. Immunol.* 96: 1008

Crawley MJ, 2001. Biotechnology: Transgenic crops in natural habitats. *Nature* 409, 682

Custers R (2001), Safety of genetically engineered crops. VIRB publication, Flandes Interuniversity Institute for Biotechnology

Diamond J (1997) *Armi acciaio e malattie*, Ed. Einaudi

Direttive 90/220/CE e 2001/18/CE sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati.

DLgs 224/2003, Allegato VIII

DPDR n. 187 del 9.2.2001. Art. 6, comma 5

Duggan PS et al (2000) Survival of free DNA encoding antibiotic resistance from transgenic maize and transformation activity of DNA in ovine saliva, ovine rumen fluid and silage effluent. *FEMS Microb Letters* 191: 71

EFSA. Draft guidance document for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed. <http://www.efsa.eu.int/>

Einspanier R et al (2001) The fate of forage plant DNA in farm animals; a collaborative case study investigating cattle and chicken fed recombinant plant material. *Europe Food Res Technol* 212: 2

European Union (2000) Review of results of 15 years study on GMOs <http://europa.eu.int/comm/research/quality-of-life/gmo/> European Union – Web page on GMOs. http://europa.eu.int/comm/food/fs/gmo/gmo_index_en.html http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scp/out93_gmo_en.pdf

Expert panel (2001) Elements of precaution: recommendations for the regulation of food biotechnology in Canada, The Royal Society of Canada, Ottawa, Ontario, 2001

FAO/WHO (2000) Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of a Joint Food and Agriculture Organisation/World Health Organisation Consultation. Rome

FAO/WHO (2001) Evaluation of allergeni-

Tabella IV - LINEE GUIDA PER LA VALUTAZIONE DI FARMACI BIOTECNOLOGICI

Evidenze tossicologiche derivanti dal sistema di produzione

- Sistema di produzione da procarioti (DNA ricombinante)
gene e promoter corretti, espressione stabile, tossine contaminati ecc.
- Sistema di produzione da eucarioti (DNA ricombinante)
gene e promoter corretti, espressione stabile, presenza di antigeni, altri peptidi bioattivi ecc.
- Altri
modificazioni chimiche, vettori da animali privi di infezioni

Evidenze tossicologiche derivanti dal processo di produzione

- Denaturazione e rinaturazione della proteina(e)
- Presenza di altre molecole bioattive
- Presenza di residui chimici
- Contaminazione microbica (i.e. endotossine)

Evidenze tossicologiche derivanti dalla biofarmaceutica

- Farmacodinamica
- Azioni farmacologiche e tossicologiche
- Immunologia
- Altri (i.e. vaccini vivi o attenuati)

city of genetically modified foods. Report of a Joint Food and Agriculture Organisation/World Health Organisation Consultation. FAO/WHO. Rome

Farm Scale Evaluation (2003-2005) <http://www.defra.gov.uk/environment/gm/fse/>

Gebhard F And Smalla K (1998) Transformation Of *Acinetobacter* Sp. Strain Bd413 By Transgenic Sugar Beet Dna. *Applied And Environmental Microbiology* 1550;

Harrison et al (1996) The expressed protein in glyphosate-tolerant soybean, 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase from *Agrobacterium* sp. Strain CP4, is rapidly digested in vitro and is not toxic to acutely gavaged mice. *J. Nutr.* 126: 728

Henry C et al (2003) Farm scale evaluations of GM crops: monitoring gene flow from GM crops to non-GM equivalent crops in the vicinity. Part I: Forage Maize. http://www.genfood.at/download/DEFRA_2003_geneflow_maize.pdf <http://www.grimodena.it/bietola/avviso.htm>

Ingram, J. 2000. Report on the separation distances required to ensure cross-pollination is below specified limits in non-seed crops of sugar beet, maize and oilseed rape. MAFF Project no. RO0123. Accessed 7/8/2002 at;

InnoPlanta, 2004. Erkenntnisse aus dem Erprobungsanbau 2004 - Koexistenz von gentechnisch verändertem und konventionellem Mais. InnoPlanta e.V. Pflanzenbiotechnologie Nordharz/Börde, Gatersleben, 6 S. Zugang: IRTA, 2004.

Kay E et al (2002) In situ transfer of antibiotic resistance genes from transgenic (transplastomic) tobacco plants to bacte-

ria. *Appl Environ Microbiol*, 68:3345.

Klein E. K., Lavigne C., Foueillassar X., Gouyon P-H., Laredo C. 2003 Corn pollen dispersal: quasi-mechanistic models and field experiments. *Ecol Monographs* 73: 131-150.

Metcalfe DD et al (1996) Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants, *Crit. Rev. Fd. Science Nutr.* 36, S165,

Netherwood T et al (2004) Assessing the survival of transgenic plant DNA in the human gastrointestinal tract. *Nat Biotechnol* 22, 204

C Norris and J Sweet (2002) Oilseed Rape and Gene-flow, NIAB; Ellstrand N.C., Prentice H.C. & Hancock J.F. (1999) Gene flow and introgression from domesticated plants into their wild relatives. *Annual Review of Ecology & Systematics* 30 pp 539 – 563. <http://www-mvd.iaea.org/Refs/MutBree-Rev-1.pdf>, <http://www.mgr.iaea.org/MGR/default.htm>

OECD (1993) Safety evaluation of Foods derived by modern biotechnology: concepts and principles. Paris

OECD (1995) Guidelines for the Testing of Chemicals. Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents (adopted 27th July 1995).

“OGM in agricoltura: le risposte alle domande più frequenti”, Consiglio Scientifico per le biotecnologie in Agricoltura della Regione Lombardia, Quaderni della Ricerca N. 38, Luglio 2004.

Padgett SR et al (1996). The composition of glyphosate-tolerant soybean seeds is equivalent to that of conventional soybeans, *J. Nutr.*, 126: 702

Paine JA, 2005. Improving the nutritional value of Golden Rice through increased pro-vitamin A content. *Nature Biotechnol* 23, 482

POECB, 2004. Operational Programme for Evaluation of Biotechnology Crops.

Ray JD, Kilen TC, Abel CA, Paris RL 2003 Soybean natural cross-pollination rates under field conditions. *Environ Biosafety Res.* 2:133.

Regolamenti 258/97/CE e 1829/2003/CE sui prodotti ad uso alimentare derivati da organismi geneticamente modificati; Regolamenti 49 e 50/2000/CE e 1830/2003/CE sulla tracciabilità e l'etichettatura dei prodotti ad uso alimentare derivati da organismi geneticamente modificati

Regolamento (CEE) n. 2092/91 del Consiglio, del 24 giugno 1991, relativo al metodo di produzione biologico di prodotti agricoli e alla indicazione di tale metodo sui prodotti agricoli e sulle derrate alimentari.

Seishiro A, Kunihiro S (1999) Horizontal gene transfer and mutation: Ngor genes in the genome of *Nicotiana glauca*. *Proc Nat Acad Sci USA* 96:13229

Smalla K (1993) Prevalence of nptII and Tn5 in kanamycin resistant bacteria from different environments. *FEMS Microbiol. Ecol.* 13:47;

Sorlini C. et al., 2004. Biodiversità e organismi geneticamente modificati. Ministero Ambiente. CNR. COOP Italia. 2004. OGM: la ricerca "sul campo"

Suslow TV et al. (2002) *Biotechnology Provides New Tools for Plant Breeding*. University of California. Division of Agriculture and Natural Resources. <http://anrcatalog.ucdavis.edu> per un compendio sulle principali tecniche di ingegneria genetica

USEPA (2001) *Bacillus thuringiensis* Plant-Incorporated Protectants. Biopesticide registration action document. US Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2001. Il Bt può essere considerato paradigmatico per i protocolli di analisi e valutazione delle proprietà tossicologiche e soprattutto allergeniche di piante GM

VIB (2001) Safety of Genetically Modified Crops. VIB www.oecd.org

Invecchiamento della donna Luci ed ombre nella cura della menopausa

Prof. Adriana Maggi e Prof. Silvia Belcredito

LA DONNA È PIÙ LONGEVA DELL'UOMO, MA QUAL È LA QUALITÀ DELLA SUA VECCHIAIA?

Studi di tipo epidemiologico hanno chiaramente dimostrato che la menopausa, cioè l'arresto delle funzioni riproduttive femminili, si associa ad un brusco aumento di suscettibilità a malattie cardiovascolari, scheletriche e metaboliche. Da un punto di vista puramente biologico, questa diminuita protezione nei confronti delle malattie dell'invecchiamento non stupisce: la donna che cessa di svolgere la funzione per la quale è stata selezionata dai processi dell'evoluzione non ha, dal punto di vista puramente biologico, motivo di continuare a vivere e quindi è bene che diventi più sensibile a patologie che ne determinano invecchiamento e morte. Tuttavia, le migliorate condizioni ambientali ed i progressi della medicina hanno accresciuto tremendamente l'aspettativa di vita della specie umana e la donna oggi trascorre almeno un terzo della propria vita adulta nello stato di incapacità riproduttiva e accre-

sciuta suscettibilità allo stato di malattia. La domanda che dobbiamo porci quindi è se la ricerca scientifica sia in grado di sostenere la donna contro le ragioni della biologia facendole recuperare quelle difese nei confronti delle malattie che sono tipiche della sua vita fertile. Nonostante i progressi compiuti dalle scienze biomediche sembrino pesare a favore di una risposta affermativa, gli studi condotti fino ad oggi hanno creato dubbi maggiori delle certezze e la menopausa e la sua terapia rappresentano oggi uno degli argomenti più delicati della terapia di genere.

Una estrema soggettività caratterizza le variazioni fisio-patologiche che si associano alla menopausa

La menopausa determina l'arresto del sottile gioco di mutuo controllo tra ipotalamo-ipofisi e ovaio, con la conseguente drammatica caduta dei livelli plasmatici degli ormoni sessuali femminili: estradiolo e progesterone. Malgrado i cambiamenti fisiologico-biochimici siano estremamente simili in tutte le donne, la sintomatologia del climaterio è caratte-

rizzata da enorme soggettività. La menopausa si associa a sintomi molto diversi tra loro: alterazioni vasomotorie, cambiamenti del tono dell'umore, modificazione dei ritmi sonno-veglia, iper/ipofagia, secchezza delle mucose, modificazioni dell'epidermide. La variabilità si presenta non solo nell'intensità con cui ciascun sintomo si manifesta, ma anche nell'insieme dei sintomi denunciati da ogni donna. Il climaterio può diventare addirittura invalidante in alcuni casi, mentre per altri la menopausa e la transizione a tale stato sono percepiti solo in minima misura. Estremamente variabili da soggetto a soggetto sono anche i cambiamenti che avvengono a più lungo termine quali: alterazioni scheletriche e dell'apparato cardiovascolare, modificazioni metaboliche e redistribuzione del grasso corporeo, suscettibilità alle malattie del sistema nervoso. La variabilità della sintomatologia osservata indica che il climaterio determina alterazioni fisiologiche complesse, peraltro riconducibili all'ampio spettro di funzioni assolute dagli estrogeni e dai loro recettori. D'altra parte,

tale variabilità suggerisce anche che un approccio terapeutico al climaterio richiede una personalizzazione.

CLIMATERIO E TERAPIA: LA SOSTITUZIONE ORMONALE (TOS)

Poiché, come detto, la menopausa è segnata dalla cessazione della produzione degli ormoni sessuali femminili, la soluzione più intuitiva ed ovvia per alleviarne i sintomi o le conseguenze consiste nel ripristino dei livelli ematici degli ormoni sessuali femminili mediante somministrazione di ormoni esogeni. Nel mondo occidentale, la familiarità della popolazione femminile e del corpo medico con l'utilizzo di ormoni femminili per il controllo della fertilità ha estremamente facilitato la diffusione della terapia sostitutiva, anche con il supporto di una serie di studi osservazionali condotti su popolazioni selezionate che sembrano comprovare benefici a breve e lungo termine (Hu FB et al, *Am J Cardiol* 90, 26F, 2002). L'esigenza di chiarire la natura dei benefici della terapia soprattutto sul sistema cardiovascolare ha indotto i *National Institutes of Health* statunitensi a promuovere uno studio in doppio cieco, lo *Women Health Initiative*, condotto su un campione di circa 26.000 donne, per stabilire l'efficacia dell'utilizzo di estrogeni e della combinazione estrogeni + progestinici (Manson JE et al, *N Engl J Med* 349, 523, 2003) nella prevenzione del rischio cardiovascolare. Di fatto, l'analisi dei risultati dello studio conclusosi nel 2002 ha sorpreso non pochi, dimostrando che donne che avessero assunto per 5 anni estrogeni coniugati e medrossiprogesterone acetato avevano, rispetto al gruppo trattato con il placebo, un inatteso diminuito rischio di tumore del colon, ma, d'altro canto, un'augmentata incidenza di eventi trombotici, di tumore della mammella e di episodi di demenza (Writing Group for the Women's Health Initiative, *JAMA* 288, 321, 2002). La mancanza di effetti

benefici a fronte di un eccesso di diagnosi di tumore della mammella (The Women's Health Initiative Steering Committee, *JAMA* 291, 1701, 2004) faceva terminare un anno dopo anche il braccio dello studio condotto su donne isterectomizzate e quindi trattate solo con estrogeni. Ai risultati dello studio WHI si sono aggiunti quelli, molto simili, di uno studio britannico, osservazionale, ma di enormi dimensioni, il *Million Women Study*, che indicano che l'assunzione combinata di estrogeni e progestinici, indipendentemente dalle modalità di somministrazione e dal tipo o dosaggio degli ormoni utilizzati, determina un aumento di 2 volte nel rischio di sviluppare tumore della mammella, mentre il rischio per le donne che assumono solo estrogeni è pari a 1.3 volte (Million Women Studies Collaborators, *Lancet* 362, 419, 2003).

LA CRITICITÀ DELLE MODALITÀ DI VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI DELLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

I risultati degli studi statunitensi e britannico contraddicono l'esito di una serie di precedenti studi osservazionali che avevano suggerito che la Tos apporta benefici alle donne che la assumono non solo in termini di sintomatologia, ma anche come prevenzione da eventi cardiovascolari, patologie a carattere neurodegenerativo ed incidenza di diverse forme tumorali come il carcinoma del colon; inoltre, essi sono in piena contraddizione con un numero sempre crescente di studi basati su modelli animali che dimostrano gli effetti benefici degli estrogeni sul sistema scheletrico, cardiovascolare e nervoso. Come spiegarsi allora le differenze esistenti fra le diverse tipologie di studi di popolazione, accentuate dal contributo della ricerca di base, che sembra supportare i risultati degli studi osservazionali?

Ambedue gli studi sono altamente criticabili. In particolare, la principale debolezza dello studio britannico consiste nel fatto che

non si tratta di uno studio clinico in doppio cieco, bensì basato su interviste e analisi a posteriori di cause di decesso. D'altra parte lo studio WHI, pur essendo uno studio in doppio cieco su di un larghissimo numero di pazienti, ha diversi punti di debolezza: innanzitutto, gli ormoni scelti per il trattamento, poiché gli estrogeni utilizzati sono un prodotto di purificazione da liquidi biologici equini e il progesterone è un prodotto di sintesi (il medrossiprogesterone acetato) e non l'ormone naturale, ed inoltre il tipo di somministrazione, che è stata interrotta per entrambi i trattamenti ormonali. Ma la critica maggiore sollevata nei confronti dello studio statunitense è stata riservata al campione scelto per lo studio, non tanto per il numero delle pazienti (16.608 per il trattamento estro-progestinico e 10.739 per il trattamento con il solo estrogeno), quanto per il fatto che la loro età fosse mediamente troppo elevata e che tutte fossero asintomatiche. Le donne reclutate, infatti, avevano un'età compresa tra i 50 ed i 79 anni, quindi il trattamento con estrogeno, da solo o associato al progestinico, è stato iniziato, per la maggior parte delle donne in esame, molto tardi rispetto all'età di ingresso in menopausa: ben più di dieci anni dopo per più dei due terzi del campione. La perplessità nella scelta di donne di tale età ha ben precise basi fisiologiche che risiedono nella natura dell'azione degli estrogeni. È noto che i recettori per gli estrogeni sono proteine altamente regolate e si può quindi facilmente intuire come diventi imprevedibile l'effetto del ripristino della stimolazione ormonale dopo anni di assenza. Il sistema recettoriale destinato a mediarla sarà infatti andato sicuramente incontro ad una fase di regolazione anomala da parte dell'organismo che avrà cercato di sopperire alla mancata stimolazione da parte degli ormoni endogeni in via di esaurimento. Non è da considerarsi puramente casuale, quindi, che la maggior parte degli eventi avversi misurati nel WHI in ambito cardiovascolare si sia veri-

ficata proprio nel corso dei primi anni dall'inizio del trattamento per poi andare livellandosi nella frequenza a quelli riscontrati nelle donne più giovani. Nella maggior parte degli studi osservazionali che riportavano effetti benefici della Tos, le donne prese in esame avevano iniziato il trattamento immediatamente all'ingresso in menopausa. Anche nei diversi studi preclinici che riproducono in modelli animali l'effetto cardiovascolare protettivo degli estrogeni, ad esempio nelle scimmie in menopausa indotta chirurgicamente, la terapia viene iniziata alla menopausa (Mikkola TS e Clarkson TB, *Cardiovasc Res* 53, 605, 2002).

Inoltre, la scelta di donne totalmente asintomatiche, dettata dal desiderio di mantenere cieco l'esperimento, ha introdotto una distorsione ancora più grave nell'interpretazione dei risultati, che possono essere applicati ad una popolazione in realtà poco rappresentativa, se si pensa all'alta percentuale di donne che lamentano sintomi vasomotori anche per un decennio dall'inizio della menopausa. La critica fatta allo studio primario va estesa quindi ai diversi studi che ad esso hanno fatto seguito, volti a sfruttare al massimo il campione raccolto cercando risposte ad *endpoint* anche molto lontani da quello primario per cui era stato disegnato; dallo studio WHI, infatti, sono state tratte conclusioni ad esempio sul ruolo della sostituzione ormonale sulla demenza, di tipo vascolare, di Alzheimer, o compromissione cognitiva, senza considerare la non adeguatezza del campione in esame. Le donne reclutate infatti avevano un'età, dai 50 ai 79 anni, tale per cui si possa pensare che i processi alla base della degenerazione neuronale siano ormai pesantemente iniziati.

L'insieme di queste critiche, unito a un corpo di studi preclinici sempre più ponderoso che continua ad evidenziare gli effetti benefici della terapia ormonale sul sistema scheletrico, cardiovascolare e nervoso, ha indotto ad una rianalisi dello stesso WHI e del

Nurses' Health Study, un grande studio osservazionale che ha indagato l'effetto della Tos sulla sindrome cardiovascolare in donne in trattamento ormonale verso placebo (Grodstein F et al, *Ann Intern Med* 133, 933, 2000). Diversamente dal WHI, queste donne erano per la maggior parte (>80%) donne giovani, che hanno cominciato ad assumere la Tos entro 4 anni dall'inizio della menopausa. Analizzando l'effetto del trattamento sulle diverse fasce di età in cui le donne possono essere suddivise, la rianalisi ha mostrato come, nel gruppo di età più elevata, esiguo, ma presente e paragonabile per caratteristiche e fattori di rischio alla popolazione preponderante nel WHI, non solo non si aveva alcun effetto benefico, ma si aveva un incremento del rischio, mentre questo scompare nelle donne più giovani, che anzi rispondono positivamente al trattamento, con una minor incidenza di effetti cardiovascolari rispetto al placebo (Grodstein F et al *J Womens Health* 15, 35, 2006).

Infine, una serie di studi pubblicati nei primi mesi del 2006 contesta il dato sull'aumentato rischio di tumore della mammella, soprattutto in donne che assumano solo estrogeni (Stefanick ML et al, *JAMA* 295, 1647, 2006), e sottolinea come il rischio sembri essere correlabile alla durata dell'assunzione della Tos (Chen WY et al, *Arch Intern Med* 166, 1027, 2006).

La prima conclusione che si trae da tutto questo è che la scarsa riproducibilità delle osservazioni fatte nei diversi studi e la difficoltà nel definire *endpoints* sui quali l'attività dell'ormone abbia un effetto chiaro ed identico in tutte le donne (ad eccezione forse dell'effetto sull'apparato scheletrico) suggerisce ancora una volta la multifattorialità che sta alla base della sintomatologia della menopausa. La seconda è che gli studi clinici ad oggi condotti non sono in grado di rispondere alla domanda inizialmente posta: l'NIH ha quindi sponsorizzato una nuova serie di studi (es. ELITE, *Early versus Late Intervention Trial of*

Estradiol, e KEEPS, *Kronos Early Estrogen Prevention Study*) volti a valutare gli effetti dei trattamenti ormonali somministrati all'inizio della menopausa sui fenomeni legati all'aterosclerosi. Infine, l'ultima è che allo stato attuale delle conoscenze non sembra consigliabile una terapia del climaterio a carattere preventivo: la Tos dovrebbe riguardare solo quei casi in cui la sintomatologia la richiede.

SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS (SERMS): UN PROGRESSO REALE NELLA TERAPIA DEL CLIMATERIO?

L'osservazione che molecole sintetiche possano agire in modo tessuto-specifico attivando i recettori degli estrogeni in alcuni tessuti e bloccandoli in altri (i cosiddetti SERMs, *Selective Estrogen Receptor Modulators*) ha suggerito lo sviluppo di farmaci specifici per il trattamento di donne in menopausa in quanto privi di effetti sugli organi critici per gli effetti collaterali della Tos (es. mammella ed utero), ma attivi su sistema cardiovascolare, nervoso o scheletrico.

Attualmente, dal punto di vista della struttura chimica, esistono diversi SERMs che sono stati autorizzati per l'uso clinico. Ogni SERM produce differenti cambiamenti strutturali a livello dei recettori estrogenici alfa e beta, che determinano un'attivazione o un'inibizione dell'attività trascrizionale genica degli estrogeni (McDonnel DP, *Maturitas* 48 Suppl 1, S7, 2004). Questo è il motivo per cui ciascun SERM possiede un profilo estrogenico ed antiestrogenico specifico. Le autorità sanitarie europee e statunitensi hanno autorizzato l'utilizzo dei SERMs (Tamoxifene e Toremifene) nel trattamento del carcinoma della mammella, per la chemioprevenzione del carcinoma della mammella (Tamoxifene) e per il trattamento dell'osteoporosi (Raloxifene). Anche questi composti tuttavia posseggono degli effetti secondari: il Tamoxifene aumenta il rischio di carcinoma

dell'endometrio e, insieme al Raloxifene ed al Toremifene, determina un aumento del rischio di patologia tromboembolica. La ricerca sui SERMs pertanto continua con lo scopo di raggiungere una conoscenza più profonda delle molecole attualmente utilizzate ed arrivare così, attraverso questo percorso, al SERM ideale, che abbia effetti estrogenici sul tessuto osseo e sul metabolismo lipidico (innalzando il rapporto HDL:LDL), che allievi la sintomatologia vasomotoria, e dimostri attività antiestrogenica su endometrio e tessuto mammario. Gli studi RUTH e STAR hanno recentemente sottolineato le differenze di effetti secondari legati all'utilizzo di questi due SERMs (Blumenthal RS et al, *Am Heart J* 147, 783, 2004; Land SR et al, *JAMA* 295, 2742, 2006). Sono inoltre in fase avanzata di studio numerosi diversi altri SERMs, quali ad es. il Droloxifene; l'Idoxifene; l'Arzoxifene, il Basedoxifene, il Lasofoxifene e l'Ospemifene.

La domanda che ci si pone è se queste molecole rappresentino davvero un progresso nella terapia della menopausa e se investimenti nella identificazione di nuovi SERMs rappresentino un reale vantaggio per la salute della donna. Nell'immediato futuro sembra chiaro che i SERMs potranno costituire un'alternativa per quelle donne nelle quali la Tos è controindicata, per quelle che non ne tollerano gli effetti secondari, o che hanno già assunto la Tos per più di 4 anni. L'utilizzo di SERM sembra tuttavia un palliativo ad una limitata conoscenza dei meccanismi che sottendono i diversi sintomi del climaterio ed è auspicabile che la ricerca possa fornirci nuove idee per la realizzazione di altre soluzioni "naturali" per la terapia della donna anziana.

VERSO UNA TERAPIA DEL CLIMATERIO CHE NASCA DALLA CONOSCENZA DELLA FISIOLOGIA FEMMINILE?

Alcuni studi pubblicati recentemente potrebbero aprire nuovi

orizzonti nella terapia della menopausa. Come accennato in precedenza, la sintomatologia del climaterio è caratterizzata da un'estrema variabilità individuale, molto probabilmente legata alla complessità delle attività che gli ormoni sessuali svolgono nell'organismo femminile. Gli estrogeni sono ormoni non deputati alla sola riproduzione, poiché i loro recettori (le due isoforme del recettore per gli estrogeni denominate "alfa" e "beta"), attraverso i quali agiscono, sono espressi in tutti gli organi di mammifero. Studi sulla distribuzione delle due isoforme recettoriali dimostrano che in diversi mammiferi il recettore degli estrogeni beta è più espresso del recettore alfa nei tessuti non riproduttivi. Questa osservazione, se confermata nell'uomo, aprirebbe la possibilità dell'utilizzo nella terapia della menopausa ai nuovi agonisti selettivi per il recettore beta (Meyers MJ et al, *J Med Chem* 44, 4230, 2001).

Inoltre i recettori degli estrogeni sembrano essere, dal punto di vista filogenetico, i più antichi della famiglia dei recettori per ormoni steroidei e forse proprio per questo sono attivabili da una grande varietà di molecole, compresi i fattori di crescita. Si può pertanto ipotizzare che l'insieme degli effetti attribuiti alla stimolazione dei recettori per gli estrogeni sia in realtà il frutto dell'attivazione combinata di più vie di segnale, anche distinte da quelle proprie degli estrogeni stessi. Studi recenti condotti nel nostro laboratorio hanno dimostrato che, nel topo, i cambiamenti dei livelli ematici degli estrogeni durante il ciclo estrale sono temporalmente associati a cambiamenti dell'attività dei recettori degli estrogeni solo negli organi riproduttivi, mentre altri fattori sembrano essere attivamente coinvolti nella loro stimolazione a livello degli organi non riproduttivi (Ciana P et al, *Nat Med* 9, 82, 2003). Questa osservazione, ponendo l'accento sulla possibilità che fattori diversi dagli estrogeni contribuiscano a regolare l'attività dei recettori

degli estrogeni in organi non riproduttivi, darebbe ragione della molteplicità dei fenotipi nel climaterio. Inoltre se queste osservazioni si dimostrassero applicabili all'uomo, l'identificazione dei meccanismi e dei fattori che intervengono nella regolazione dei recettori estrogenici negli organi non riproduttivi avrebbe una rilevanza significativa nella classificazione dei diversi quadri di climaterio, nella individualizzazione della loro terapia e nella generazione di nuove molecole forse più efficaci degli estrogeni stessi nella terapia della menopausa (Greene GL, *Nat Med* 9, 22, 2003).

Infine, una serie di studi (Vegeto E et al, *J Neurosci* 21, 1809, 2001; Vegeto E et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 9614, 2003; Vegeto E et al, *Endocrinology* 147, 2263, 2006) che hanno dimostrato che gli estrogeni sono dotati di potente attività anti-infiammatoria, ha condotto a ipotizzare che proprio la mancanza di questa loro azione possa giocare un ruolo nell'aumentare la suscettibilità della donna in menopausa a tutte le patologie tipiche di questa condizione che, pur contraddistinte da diversa eziopatologia, sono tutte accomunate dalla presenza di una forte componente flogistica (diabete, malattie cardiovascolari, osteoporosi, malattie neurodegenerative). La scoperta che il meccanismo con cui gli estrogeni esplicano la loro attività anti-infiammatoria si differenzia da quello proprio di altre molecole (Ghisletti S et al, *Mol Cell Biol* 25, 2957, 2005), anche steroidee, suggerisce inoltre una ulteriore via per il disegno di farmaci innovativi potenzialmente utili nel climaterio.

Alla luce di questi studi molto recenti è opportuno chiedersi se la terapia di sostituzione ormonale, nella forma in cui è stata originariamente pensata, non sia una via eccessivamente semplicistica e per questo poco efficace, e se la vera soluzione non vada invece ricercata in molecole che nascano da una conoscenza più approfondita dell'azione degli estrogeni nei sistemi non riproduttivi, che è purtroppo ancora tanto scarsa.

Nicotina: Neurobiologia e Neuropsicofarmacologia

XII Simposio Monotematico della SIF

Prof. Mario Marchi

Il giorno 5 giugno 2006 si è tenuto a Genova il XII Convegno Monotematico della Società Italiana di Farmacologia sul tema "Nicotina: neurobiologia e neuropsicofarmacologia". Il convegno ha avuto luogo presso l'Auditorium del Centro Congressi IST – CBA, all'interno dell'Ospedale San Martino con il patrocinio dell'Università di Genova. Il convegno è nato anche come iniziativa congiunta tra la Società Italiana di Farmacologia e la Società Italiana di Neuropsicofarmacologia che dal 6 al 9 giugno ha tenuto in Genova il suo Convegno Nazionale.

Circa 110 ricercatori, soprattutto giovani, nello spirito quindi dei Monotematici SIF, hanno partecipato ai lavori del convegno presentando i risultati delle loro più

recenti ricerche in materia di nicotina.

Durante i lavori del Congresso si è principalmente dibattuto sugli effetti neurobiologici della nicotina con particolare riguardo al suo meccanismo d'azione e al rapporto struttura/funzione dei diversi sottotipi recettoriali.

È emerso inoltre un forte interesse ad instaurare collaborazioni tra i vari gruppi volte ad integrare ed approfondire diversi aspetti scientifici.

Come ormai consuetudine nei convegni monotematici, la SIF ha voluto premiare il miglior contributo scientifico presentato con una medaglia e un attestato di merito. Il premio è stato attribuito alla Dott.ssa Panin Francesca del Dipartimento di Scienze del

Farmaco, Università di Sassari, per il poster dal titolo " *Restraint stress prevents nicotine induced dopaminergic activation. Microdialysis and electrophysiology* "

Il Congresso è stato inaugurato con la Lettura Magistrale della Prof. Susan Wonnacott, Professor of Neuroscience all'Università di Bath, UK. La Prof. Wonnacott è internazionalmente riconosciuta per i suoi fondamentali contributi riguardo lo studio dei recettori nicotinici, al loro ruolo nella fisiopatologia del SNC e al loro coinvolgimento nei meccanismi di dipendenza. Nella sua brillante relazione ha magistralmente illustrato il ruolo dei recettori nicotinici neuronali quali modulatori delle funzioni cerebrali mostrando anche recenti evidenze sperimentali d'interazione tra il recettore nicotinico ed i diversi sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nei fenomeni di dipendenza.

L'intensa giornata di lavoro scientifico è stata particolarmente apprezzata da tutti i partecipanti ed in particolare dai giovani che hanno così avuto l'opportunità di incontrarsi e dibattere le loro problematiche in maniera molto fruttuosa.

Erice, before and after

In the decade since the Erice Declaration on Communicating Drug Safety was published, what progress have we made?

Prof. Bruce Hugman

Sceptical though one may be about gurus (especially psychoanalysts), and their occasionally zealous disciples, there is not much doubt that Michael Balint¹ was one of the authentic pioneers in the modern field of medical communication, especially when it concerned what was going on between a doctor and a patient. His book, *The doctor, his patient and the illness*,² published in 1957, set the

scene for what we now take for granted: the shift from medicine as a mechanistic activity, concerned largely with the functioning (and malfunctioning) of the body, to a focus on the patient as a multi-dimensional, whole person, with opinions, feelings and rights.

That perspective, however, does have a long history: Hippocrates³ is credited with having believed that patients would recover more rapidly

ly in cheerful clinical surroundings and with professional encouragement; Huang Ti⁴ and all practitioners of Chinese traditional medicine since have based their practice on the view that disease results from disharmony within the whole being, spiritual and physical. Patient-centred therapy, and the consequential imperative of good communication, are, then, far from new, but it is only in the last fifty

years or so that they have come to prominence in western medicine and been recognised among the essential skills of professional medical expertise.

In the 1970s and 80s there was substantial interest in the whole area, and many acute questions were being asked.^{5 6 7 8}

The 1991 Toronto Consensus Statement on doctor-patient communication provided further impetus for development. The account of it by Stewart et al.⁹ was extensively cited during the following decade, and any contemporary search on communication+medicine or communication+drug+safety will generate tens of thousands of references for recent years. Communication has been given a lot of attention, and there have been great improvements in understanding and practice.

What, then, is special about the Erice Declaration (1997)¹⁰ and its vision to influence thinking and practice in the area of drug safety communication?

For the first time, the entire scope of drug safety communications, embracing manufacturers, governments and regulators, lawyers, healthcare professionals, academics and researchers, journalists and patients – constituencies, from thirty-four countries, which were all represented at the meeting which gave birth to the document – were brought together and related to a single set of ethical and professional standards. The critical ideals were those of openness, transparency and independence. The objective of drug safety communication was to ‘serve the health of the public’ giving rise to ‘profound implications’ that ‘depend on the integrity and collective responsibility of all parties.’

Like many statements of ideals, much of the content of the Erice Declaration seems obvious when you read it, but its radical demands reach into every corner of practice; every line demands stringently observed behaviour. For example: ‘The inherent uncertainty of the risks and benefits of drugs need to be acknowledged and explained’;

‘Facts should be distinguished from speculation and hypothesis...’ Communication was to be judged not only by content but also by method and effectiveness. These are ideals with profound practical implications.

The Erice Declaration has been cited extensively in the literature, and translated into a number of languages, including Chinese (Chin J Pharmacoepidemiol, Vol 7 n.1,1998), but it would require a very large project to assess its actual impact on practice. What we can observe, as no more than an association in the past decade, is the growing priority and attention given to communications (and particularly the patient’s perspective) in conferences and regulatory and professional discourse, and an ever-increasing clamour for improvement.

One area which has seen little change is the extent to which national pharmacovigilance systems are tied in with regulatory authorities. The Declaration calls for ‘independent expertise to ensure that safety information on all available drugs is adequately collected, impartially evaluated, and made accessible to all’ through systems with ‘non-partisan’ funding. Few governments have had the courage to take such steps. The recent controversy in Ghana dramatically illustrates how conflicts of such interest can damage science.¹¹

Recent investigations seem to indicate that there are still problems at every level. In recent years, patient information leaflets (PILs) have been accepted as an important element in any sound medicines information strategy: increasingly they are the rule rather than the exception. Their provision and quality are good indicators of the seriousness with which regulators and manufacturers regard patients’ needs for useful information, yet it seems to be an activity which has become routinised and been influenced little by accumulating knowledge over the years: patients are still left with less than adequate information about many aspects of their medicines, or feel that they

are being neglected.^{12 13 14}

Regulatory scares and crises can reasonably be attributed partly to failures of communication: would the Vioxx fiasco have occurred if the risks had been well communicated and managed, if warnings had been heeded, if there had been a better understanding of the inevitability of some risk as the trade-off for great benefit? Would medicine and drug manufacture have suffered the damage brought about by the third generation oral contraceptive scare¹⁵ or SSRIs have had such a rough ride¹⁶ or litigation have been so popular¹⁷ if regulators and manufacturers had followed Erice’s priorities of openness and transparency in all their communications from the very beginning?

We know that the impact of Dear Healthcare Professional letters is unreliable,^{18 19} that, in general, ADR reporting schemes have a very low uptake;²⁰ and that regulators keep the media (those great communicators) at a suspicious arm’s length and are frequently criticised by those who appear to have no axe to grind except concern for truth.²¹

We know that the incidence of serious ADRs is alarmingly high and that irrational prescribing and medical error are not uncommon – all, attributable in part, to insufficiently creative, persistent and effective communication with those who have it in their hands to prevent injury and save lives.

The vision of the Erice Declaration was of a world in which effective drug safety communication and patient safety would be given the highest priority, without reservation. This would demand immense research and investment by governments, regulators and manufacturers, in collaboration with patients and the organisations that represent them. It would mean taking medical and drug safety communication into a new era of energy and creativity, where design was understood to be as important as content; where patients and the multiplicity of their needs were the driving force; and where the peculiar concerns of regulators, lawyers and bureaucrats took a back seat when

they had anything but patients as their primary concern.

Progress has been made – in the accumulation of recorded knowledge and wisdom, and in some excellent information delivery systems;^{22 23} in energetic consumer-driven information;²⁴ in the design and presentation of information and materials;²⁵ in the development of exceptional website resources²⁶; in the imaginative use of modern media²⁷; and in collaboration with patients and the groups which represent them²⁸ – but we are still a long way from the time when regulators and manufacturers in every country observe, and are trusted to be observing the Erice standards; when benefit, risk and uncertainty are really understood; when every patient has the targeted information they ought to have and feel they need at the moment they need it; and health professionals have the critical, up-to-the-moment information they need for safe and effective therapy, and communicate it well.

The author offers his thanks to William Frempong of the UMC for help with the research for this article.

Notes and references:

¹ Born in Budapest, 1896; died London 1970

² Various recorded as being published in 1957 in London (Pitman); New York (Int. Univ Press); and Stuttgart (Klett).

³ 460-377BCE, reputedly the 'father of

modern medicine'

⁴ 'The Yellow Emperor' to whom the earliest Chinese medical classic, Huang-ti Nei Ching, is attributed

⁵ Mechanic D. Social psychological factors affecting the presentation of bodily complaints. *N Engl J Med.* 1972;286:1132-1139

⁶ Korsch BM, Gozzi E, Francis V. Gaps in doctor-patient communication, I: doctor-patient interaction and patient satisfaction. *Pediatrics.* 1968;42:855-871.

⁷ Starfield B, Wray C, Hess K, Gross R, Birk P, D'Lugoff B. The influence of patient practitioner agreement on outcome of care. *Am J Public Health.* 1981;71:127-132

⁸ Cassell EJ. *The Theory of Doctor-Patient Communication.* Cambridge, Mass: MIT Press; 1985. *Talking With Patients*; vol 1

⁹ Simpson M, Buckman R, Stewart M, Maguire P, Lipkin M, Novack D, Till J; Doctor-patient communication: the Toronto consensus statement; *BMJ.* 1991 Nov 30;303(6814):1385-7

¹⁰ Copies of the Erice Declaration are available from the UMC, and it can be downloaded and printed from the Practical Pharmacovigilance page of the UMC website (www.who-umc.org); the text of the Declaration appeared in: Hugman B, The Erice Declaration; *Drug safety* 2006; 29(1) 91-93.

¹¹ Yeboah K. front page lead: Daily Graphic (Ghana) Thurs 8 May 2006; the controversy concerned the regulatory authority's wish to wrest control of national pharmacovigilance from its independent, established hospital and academic home.

¹² Svarstad BL, Mount JK, Tabak ER; Expert and consumer evaluation of patient medication leaflets provided in U.S. pharmacies; *J Am Pharm Assoc (Wash DC).* 2005 Jul-Aug;45(4):443-51

¹³ Gal I, Prigat A; Why organizations continue to create patient information leaflets with readability and usability problems: an exploratory study; *Health Educ Res.* 2005 Aug;20(4):485-93. Epub 2004 Dec 21

¹⁴ Raynor DK, Savage I, Knapp P, Henley J; We are the experts: people with asthma talk about their medicine information needs; *Evid Based Nurs.* 2005 Jan;8(1):28

¹⁵ G Benagiano and FM Primiero; Social consequences. Safety of modern oral contra-

ception: the options for women: lessons to be learned; *Human Reproduction Update*, Vol.5, No.6 pp.633-638, 1999

¹⁶ Boseley S, Drug safety body accused of cover-up; *Guardian Weekly:* March 18-24 2004

¹⁷ See, for example: <http://www.acsh.org/factsfears/newsID.768/news>, on Lipitor, Tysbari and Garsadil (14.06.06)

¹⁸ Smalley W, Shatib D, Wysowski DW, et al. Contraindicated use of cispripide: impact of food and drug administration regulatory action. *JAMA* 2000 Dec 20; 284 (23): 3036-9

¹⁹ Graham DJ, Drinkard CR, Shatin D, et al. Liver enzyme monitoring in patients treated with troglitazone. *JAMA* 2001; 286 (7): 831-3

²⁰ Nita Y, Plumridge RJ, Batty KT; Adverse drug reaction reporting in Australian hospitals; *Int Jnl Pharmac Pract e* 12, 3, 2004, pp. 155-161(7)

²¹ Miller HI, *To America's Health: A Proposal to Reform the Food and Drug Administration*, Hoover Press 2000; and *The American Council on Science and Health* (<http://www.acsh.org>)

²² The US FDA's Medwatch (<http://www.fda.gov/medwatch>) is a good example

²³ For example, Patient FASS, produced by the Swedish Pharmaceutical Manufacturers' Association, and one of the most popular books in the country

²⁴ For example, Public Citizen's Worst Pills, Best Pills website and email alerts (www.WorstPills.org); NAM (www.aid-smap.com)

²⁵ For example, The WHO Pharmaceuticals Newsletter (www.who.int/medicines/publications/newsletter/en); Viewpoint from the UMC; and the ADR reporting forms from the Irish Medicines Board (www.imb.ie), the Australian Therapeutic Goods Administration (www.tga.gov.au) and Ghana

²⁶ For example, Lareb in the Netherlands (www.lareb.nl)

²⁷ For example, training videos and regular TV and radio spots in the Philippines and Ghana

²⁸ Exemplified in the World Alliance for Patient Safety (<http://www.who.int/patient-safety/en>).

Un farmacologo nella costruzione scientifica e commerciale di un'azienda farmaceutica

Prof. Luigi Rovati

Ero in Farmacologia già prima della laurea in Medicina, avvenuta nel 1953 a Pavia, prima come studente interno, in seguito come assistente straordinario.

L'istituto era diretto dal Prof. Mascherpa, ottimo come insegnante, poco realizzatore nelle ricerche.

Avevo alle spalle l'esperienza di alunno al Collegio Ghislieri, bella palestra di studio e di impegno civile.

Quello che cambiò la mia vita fu l'esperienza all'estero che inizia due anni dopo la laurea. Ero uno dei primi che uscivano dopo la guerra e come giovane italiano

seguito con un misto di diffidenza e di simpatia. Visitai Francia, Olanda, Germania e Belgio. In Germania all'Università di Heidelberg dove rimasi qualche mese mi colpì il desiderio di rinascere, l'intensità del lavoro ed il modo di eseguirlo. Erano tempi in cui bisognava dare molto e chiedere

poco. Soprattutto decisivo fu il soggiorno in Belgio con il Premio Nobel C. Heymans con il quale avevo una frequentazione quasi quotidiana nel lavoro e nella discussione.

Era uomo di intelligenza eccezionale che sapeva con poche parole chiarirci i risultati sperimentali complessi e contraddittori insegnando a noi giovani assistenti il metodo nell'analisi scientifica.

Grande uomo il Prof. Heymans che mi stimava molto e soffrì più di tutti quando decisi di abbandonare l'Università.

Anche per il Prof. Mascherpa fu una delusione e seppi poi dai miei colleghi che mi qualificava non più come farmacologo ma come "farmacogeno". Non mi fu contrario quando mi presentai alla libera docenza, presenza che anzi avallò.

Era l'epoca di persone che hanno lasciato un'impronta positiva nella farmacologia italiana. Uomini quali Di Mattei di Roma, Trabucchi di Milano, Donatelli di Napoli, Mancini di Firenze, Mascherpa di Pavia ed altri. Tutti illustri docenti che mi hanno trattato con simpatia e considerazione e che mi avrebbero indotto a seguire la carriera universitaria. Dopo la libera docenza conseguita nel 1959 le mie esperienze e le mie idee mi portarono altrove.

Ero in Belgio a Gand come assistente alla cattedra di Farmacologia insieme al Dr. Jansen (poi famoso) che stava sviluppando nuovi prodotti di sintesi per la piccola azienda di suo padre. Fu l'idea della mia vita. Era una via che mi permetteva di realizzare il desiderio di costruire ed innovare, che mi apriva gli orizzonti di un nuovo mondo.

Era di certo un salto senza rete e nel buio. Ebbi il coraggio di farlo, tanto era il desiderio di essere l'artefice diretto del mio futuro.

Per fondare un'azienda con laboratori di ricerca ci volevano finanziamenti adeguati che trovai in prestito alla Borsa Valori di Milano. La valanga cominciò a rotolare.

Inventavo prodotti, li davo in licenza per avere un ritorno che reinvestivo dapprima in ricerche e poi in piccole aziende acquistandole inizialmente in parte e poi del tutto. Con i nuovi proventi altri prodotti ed altre aziende.

Sono uscito dall'Università con un assistente ed una segretaria. Ora siamo circa 1300 persone. Ho fondato ed acquisito aziende in tutto il mondo. Ora siamo in tutti i continenti ed in 64 Paesi.

A questo sono arrivato con impegno e fatica, successi e delusioni e soprattutto con tanto, tanto lavoro.

I prodotti inventati sono stati un discreto numero. Non intendo entrare in dettagli che potrebbero simulare intenti promozionali ma dare un esempio con un prodotto complesso e di uno più semplice. Tutti però sia quelli degli inizi che gli attuali ancora in fase di ricerca con una caratteristica peculiare: l'innovazione.

È un concetto che si è fatto strada nel tempo ed ora assunto come regola in tutto il mondo: non si concede più l'autorizzazione al commercio al ventesimo ipotensivo avente la stessa attività, lo stesso meccanismo d'azione e la stessa formula chimica di base di altri già usati.

Si richiede la novità terapeutica, un nuovo meccanismo d'azione ed una serie di nuovi benefici.

A suo tempo ho brevettato ed introdotto in terapia il primo anti-secretivo gastrico non atropinico la Proglumide, diffusa nel mondo come Milid, un antagonista del ricettore gastrinico che servì sia in terapia che ad altri come linea guida per prodotti celeberrimi quali gli anti-H₂ e gli inibitori della pompa protonica. La ricerca nostra in questo settore continua con gli antagonisti dei ricettori della colecistochinina che noi abbiamo valutato e caratterizzato e che ora sono in sperimentazione clinica in varie parti del mondo. Nota in questo settore la nostra dexloxiglumide.

Non parlo di altri farmaci o molecole in studio nel settore

della Gastroenterologia, Reumatologia, SNC Respiratorio e Ginecologia.

Voglio solo citare un prodotto semplice che io ho introdotto in terapia anni fa: la glucosamina solfato ora diffusa in tutto il mondo. Di questo prodotto si sono fatte copie di tutti i tipi con uso larghissimo nel settore artroreumatico, in particolare nell'osteoartrosi.

Altri risultati della nostra ricerca sono di tipo tecnologico con innovazioni di un nostro brevetto e già in commercio in molti Paesi. Mi riferisco a due cerotti medicati di estradiolo ed uno di nitroglicerina. Nuova ed interessante via di somministrazione quella transdermica.

Siamo poi in un settore aperto di recente con prodotti per l'igiene intima e dermocosmesi disponibili in farmacia per i quali siamo leader fra le aziende italiane. Ed altro abbiamo nel settore del nutraceutico.

In tutti questi settori abbiamo depositato ed ottenuto oltre 600 brevetti che proteggono nel mondo il nostro lavoro e sono il documento raro di intensa attività.

Allo stesso modo abbiamo centinaia di pubblicazioni tra le quali, specialmente le più recenti sulle migliori riviste scientifiche (es. Lancet, Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine ecc.).

Mi accorgo però dopo questo racconto di non aver analizzato sufficientemente i fatti fondamentali che mi hanno indotto a lasciare l'Università per la ricerca industriale del farmaco e come questa linea di condotta sia stata gestita negli anni.

Innanzitutto volevo essere protagonista unico del mio futuro e poi soddisfare il desiderio di originare rapidamente cose utili a tutti e di diffonderle nel mondo.

Questo diffondere in senso reale perché in tutti o quasi i 64 Paesi ci sono andato con la mia valigetta per discutere con autorità, dalla FDA in USA al Koseisho giapponese

se e privati per trattare con gli uni cose scientifiche e con gli altri gli aspetti commerciali.

Ho comprato aziende ed ingrandito le piccole sempre e quando possibile con un occhio a chi vi lavorava.

Non sapevo niente di finanza. Ho dovuto cominciare imparando a leggere un bilancio e quindi a progredire nelle regole economiche che, devo confessare sono talvolta ancora difficili per me.

Non ho mai trascurato l'aggiornamento scientifico diretto ed indiretto.

Per l'uno e l'altro (scienza e finanza) uso, prima di tutto, dell'aiuto dei miei due figli.

Uno Lucio, brillante medico ricercatore, già noto nel mondo. L'altro Luca, un esperto bocconiano, già noto negli ambienti finanziari mondiali. Dall'uno e dall'altro mi faccio dare lezioni su aspetti di novità nei rispettivi settori. Ai figli si dà ma si può anche molto ricevere.

Altre lezioni da esperti esterni.

Nel realizzare quel che ho fatto mi è stato di aiuto essere medico e con dieci anni circa di Farmacologia Universitaria?

La risposta nella mia esperienza è duplice:

Dal punto di vista scientifico l'esperienza universitaria dà la possibilità di migliore ideazione del nuovo e di una sua rapida realizzazione ma ha un grosso difetto. Alla ricerca ci si affeziona e diventa difficile sopprimere prodotti non adeguati, cosa che dal punto di vista industriale è estremamente dannosa.

Bisogna saper scegliere e rapidamente cosa è buono ed adeguato e non seguire un'idea teorica od un meccanismo d'azione ideale.

Bisogna saper chiudere una linea negativa rapidamente e senza riserve e spingere su quella buona.

Dal punto di vista commerciale le cose si fanno più complesse. La mentalità acquisita nella esperienza universitaria è nemica della scelta commerciale.

La ricerca insegna che vi è sempre modo di rifare meglio qualcosa che già esiste e pertanto diventa grande la tentazione di rifare quello che è offerto.

Nel settore farmaceutico invece uno dei modi per progredire, il più rapido, è quello di prendere in licenza e distribuire prodotti di altri.

Chi non ha la mentalità del ricercatore imbrocchiato spesso questa

strada e generalmente ha successo perché è come avere in affitto un laboratorio di ricerca di altri con il frutto già pronto. Tuttavia le cose in questo settore stanno rapidamente cambiando.

Quindi usare in maniera produttiva la mentalità del ricercatore anche nelle scelte commerciali.

Il farmacologo ideale nella ricerca industriale dovrebbe avere una preparazione scientifica molto ampia. Oltre che di farmacologia, dovrebbe sapere innanzitutto di patologia medica, di chimica ed almeno di rudimenti di economia.

Ha davanti a sé due strade; quella sempre più difficile ma appassionante della imprenditorialità e quella dirigenziale in aziende di adeguata dinamicità nel lavoro.

L'importante è di appartenere al gruppo dei migliori che è il gruppo al quale tutti cercano di scegliere. Gruppo candidato ad ottimo presente e ad un futuro ancora migliore.

L'università nella ricerca di base ha i suoi vantaggi ma la ricerca industriale nella sua attività produttiva ne ha, a mio parere, qualcuno di più.

Se dopo tanti anni dovessi scegliere un'altra volta, sceglierei ancora l'impresa privata.

Farmacologia clinica e SSN: una sinergia è utile e possibile

Prof. Roberto Padrini

Si è concluso un censimento promosso dalla Sezione di Farmacologia Clinica per individuare le sedi universitarie ove siano stati attivati dei Servizi di Farmacologia o strutture equivalenti (d'ora in poi denominati Servizi di Farmacologia) gestiti da Farmacologi afferenti alla SIF. Questa ricognizione è sembrata necessaria per capire il livello di inserimento dei Farmacologi nel Servizio Sanita-

rio Nazionale (SSN) e il tipo di attività assistenziale svolta. Queste informazioni assumono un particolare significato in questo momento in cui è imminente il riordino del curriculum delle Scuole di Specializzazione in Farmacologia (ora denominata Farmacologia Medica), che prevede un notevole ampliamento delle attività clinico-assistenziali degli specializzandi per le quali è indi-

spensabile l'inserimento in un Servizio di Farmacologia.

La raccolta dati è stata promossa mediante l'invio per e-mail di una apposita scheda a farmacologi rappresentativi delle 33 sedi universitarie ove esiste un insegnamento del SSD BIO14. Nel caso in cui fosse attivo localmente un Servizio di Farmacologia, venivano richieste le seguenti informazioni:

1. il **nome del responsabile**
2. la **composizione dello staff** in termini di afferenza istituzionale (universitari, ospedalieri, non strutturati) e di qualifica (laureati, tecnici di laboratorio, personale ausiliario)
3. il **tipo di attività assistenziale** svolta (consulenze farmacoterapeutiche per pazienti interni o ambulatoriali, monitoraggio terapeutico dei livelli plasmatici dei farmaci, test di geno-fenotipizzazione, partecipazione a commissioni del Prontuario Terapeutico Ospedaliero o del Comitato Etico locale, studi di fase I e/o bioequivalenza).

Le schede raccolte (41) sono superiori al numero delle sedi universitarie (33) in quanto in alcune sedi (Napoli, Milano, Firenze) esistono più Università o più Servizi nella stessa Università.

Diciannove delle 33 sedi contattate (57.6%) hanno dichiarato l'esistenza di almeno un Servizio di Farmacologia. In alcune sedi esiste più di un Servizio e precisamente: 4 a Napoli, 4 a Firenze, 2 a Milano. Il numero complessivo dei Servizi attivati risulta, quindi, di 26. Di questi, 22 (84.6%) sono convenzionati con il SSN e 18 costituiscono un Servizio autonomo (Unità Operativa Complessa).

Queste rilevazioni possono soffrire di qualche imprecisione derivante dalla difficoltà di inquadrare la propria attività assistenziale tra quelle proposte (data la mancanza di uno standard nazionale) e dal fatto che sono state raccolte in un arco di tempo ampio (2 anni), a causa di ritardi nel restituire le schede compilate. Va rilevato, tuttavia, che la maggior parte dei dati sono stati raccolti in un periodo piuttosto limitato (circa 6 mesi).

Osservazioni

A causa della mancanza di un riconoscimento a livello di SSN dell'esistenza e dei compiti dei Servizi di Farmacologia Clinica, la composizione e l'attività degli stessi risultano estremamente eterogenee da sede a sede. I Servizi esistenti sono quindi frutto di

La **composizione media dello staff** del 26 servizi è risultata la seguente:

AFFERENZA			
	Media	Range	Mediana
n° strutturati universitari:	4.8	1-17	3
n° strutturati ospedalieri:	1.9	0-9	1
n° di non-strutturati (specializzandi, borsisti, etc.)	2.6	0-14	1
Totale	9.0	2-31	6
QUALIFICA			
	Media	Range	Mediana
n° laureati in Medicina:	4.1	1-12	4
n° laureati in Farmacia/CTF:	0.8	0-8	0
n° altri laureati	1.5	0-5	1
n° tecnici di laboratorio:	1.7	0-7	1

Il **tipo di attività svolta** dai 26 servizi è risultata la seguente:

TIPO DI ATTIVITA' SVOLTA	N° di sedi	% rispetto al totale
Consulenze farmaco-terapeutiche per pazienti interni	20	83.3
Attività ambulatoriale per pazienti esterni	15	62.5
Monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaci (TDM)	17	70.8
Centro di riferimento locale per la farmacovigilanza	15	62.5
Test di geno- e/o fenotipizzazione	9	37.5
Partecipazione a commissioni del prontuario terapeutico	20	83.3
Partecipazione al Comitato Etico locale	21	87.5
Partecipazione a studi di fase I e/o bioequivalenza	8	33.3

iniziative locali che hanno trovato accoglienza da parte degli amministratori delle strutture ospedaliere. Alcune sedi dichiarano l'esistenza di più di un Servizio (Napoli, Firenze, Milano), altre invece (circa il 43%) ne sono completamente prive. L'elevato numero di personale strutturato (fino a 24) dichiarato da alcuni Servizi rispecchia in realtà l'esistenza di una convenzione generale fra un intero Dipartimento di Farmacologia e la Azienda Ospedaliera locale piuttosto che un reale impegno assistenziale di tutti i componenti. Situazioni di questo tipo, pur apprezzabili per un verso, sono difficilmente proponibili come modello a livello nazionale per evidenti limitazioni economiche.

Il tipo di attività più frequentemente svolta dai Servizi esistenti consiste nella partecipazione di singoli farmacologi alle Commissioni del Prontuario Terapeutico Ospedaliero o del Comitato Etico locale (83-87% dei centri) o in

un'attività di consulenza farmacoterapeutica (83% dei centri), spesso associata a TDM (71% dei centri). Risultano relativamente ancora poco diffusi i test di geno-fenotipizzazione (37% dei centri) e la partecipazione a studi di fase I (33% dei centri).

Da questo quadro generale emerge la duplice esigenza: da un lato di indicare uno standard delle attività di competenza per il farmacologo clinico nel SSN in modo da evidenziare la sua peculiarità rispetto ad altre figure già esistenti in ambito sanitario (farmacista, medico di laboratorio, genetista) e, dall'altro, di ottenere a livello legislativo l'istituzione formale dei Servizi di Farmacologia Clinica. Quest'ultimo obiettivo, se conseguito, potrebbe portare dei vantaggi alla sanità pubblica in termini di razionalizzazione della terapia e fornire uno sbocco professionale adeguato agli specialisti in Farmacologia che si formano nelle nostre Scuole.

SIF e Farmindustria premiano i giovani ricercatori

20 Giugno 2006: una nuova Giornata di festa

Dr. Gian Ugo Berti

Come è ormai tradizione, nel corso dell'Assemblea annuale della SIF tenutasi a Roma sono stati consegnati i premi per la ricerca messi a disposizione da Farmindustria. Dopo un breve saluto del Presidente della SIF Prof. Giovanni Biggio e del Presidente di Farmindustria Dr. Sergio Dompé i quali hanno sottolineato la fattiva collaborazione tra SIF e Farmindustria, nonché il ruolo fondamentale della ricerca farmacologica e farmaceutica e di come questa partecipi alla rinascita del paese, il Prof. Rovati ha consegnato i premi in un'atmosfera piena di entusiasmo.

I premi, come tutti voi sapete, sono destinati a giovani ricercatori, che abbiano svolto la loro ricerca in laboratori italiani sia pubblici che privati.

Riteniamo molto importante per i soci che non hanno potuto partecipare alla cerimonia di premiazione ricordare i nomi dei vincitori e il titolo della loro ricerca

I premi per la ricerca **PRECLINICA** sono stati attribuiti:

al Dr. **Raffaele CAPASSO** che presta la sua opera di ricercatore presso il Dipartimento di Farmacologia Sperimentale Università di Napoli Federico II con un lavoro dal titolo "*Fatty Acid Amide Hydrolase Controls Mouse Intestinal Motility In vivo*" pubblicato su *Gastroenterology*. 2005;129(3):941-51 (I.F. 12.718)

al Dr. **Silvia BALOSSO** Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano pubblicato su una delle più prestigiose riviste internazionali ed esattamente *Ann Neurol* 2005; 57, 804-812 (I.F. 7.717) dal titolo "*Tumor Necrosis Factor-alfa Inhibits Seizures in Mice via p75 Receptors*"

al Dr. **Stefania MERIGHI** che lavora presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Sezione di Farmacologia Moleco-

lare e Cellulare Università di Ferrara e che ha partecipato al concorso con un lavoro dal titolo "*A₃ adenosine receptor activation inhibits cell proliferation via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent inhibition of the extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation in A375 human melanoma cells*" pubblicato su *J Biol Chem* 2005; 280, 19516-19526 (I.F. 6.482)

al Dr. **Francesca NOVI** che frequenta il Dipartimento di Neuroscienze Sezione di Farmacologia Università degli Studi di Pisa e che ha concorso con un lavoro dal titolo "*Paired Activation of Two Components within Muscarinic M₃ Receptor Dimers Is Required for Recruitment of beta-Arrestin-1 to the Plasma Membrane*" *J Biol Chem* 2005; 280, 19768-19776 (I.F. 6.482)

Il premio per la ricerche di **FARMACOLOGIA CLINICA** sono stati attribuiti:

al Dr. **Marta Luciana CAPONE** che lavora presso Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento Sezione di Farmacologia Università "G. d'Annunzio" di Chieti con il lavoro intitolato "*Pharmacodynamic Interaction of Naproxen with Low-Dose Aspirin in Healthy 22 Subjects*" pubblicato su *J Am Coll Cardiol*. 2005, 45, 1295-301 (I.F. 7.599)

I premi per ricerche di **FARMACOLOGIA PRECLINICA / CLINICA PER RICERCATORI INDUSTRIE AFFILIATE A FARMINDUSTRIA** sono stati assegnati a:

Dr. **Sonia TROIANI** (Nerviano Medical Sciences) per un lavoro dal titolo "*Searching for Biomarkers of Aurora-A Kinase Activity: Identification of in Vitro Substrates through a Modified KESTREL Approach*" uscito su *J Proteome Res* 2005, 4, 1296-1303 (I.F. 5.611)

Dr. **Claudio VALENTI** (Menarini Ricerche) per una pubblicazione

intitolata "*MEN16132, a Novel Potent and Selective Nonpeptide Kinin B₂ Receptor Antagonist: In Vivo Activity on Bradykinin-Induced Bronchoconstriction and Nasal Mucosa Microvascular Leakage in Anesthetized Guinea Pigs*" apparso su *J Pharmacol Exp Ther* 2005, 315, 616-623 (I.F. 4.337)

Dr. **Barbara CAVALIERI** (Dompé S.p.A) per un lavoro dal titolo "*Inhibition of interleukin-8 (CXCL8/IL-8) responses by repertaxin, a new inhibitor of the chemokine receptors CXCR1 and CXCR2*" pubblicato su *Biochem Pharmacol* 2005, 69,385-394 (I.F. 2.993)

Dr. **Davide SCIUSCIO** per una ricerca svolta presso la Glaxo-SmithKline dal titolo "*A new experimental protocol as an alternative to the colony-forming unit-granulocyte/macrophage (CFU-GM) clonogenic assay to assess the haematotoxic potential of new drugs*" pubblicata in *Toxicol In Vitro*. 2005 Nov 28; [Epub ahead of print] (I.F. 1.642)

Dr. **Sandra SILVESTRI** (Eli Lilly) per un lavoro dal titolo "*Estrogen receptor alpha and beta polymorphisms: is there an association with bone mineral density, plasma lipids, and response to postmenopausal hormone therapy?*" apparso su *Menopause*. 2006 May 25; [Epub ahead of print] (I.F. 3.319)

Le ricerche premiate coinvolgono numerose aree farmacologiche e terapeutiche esprimendo così la ricchezza delle tematiche affrontate con molto impegno dai gruppi di ricerca italiani e cosa ancor più importante dagli ottimi risultati delle stesse.

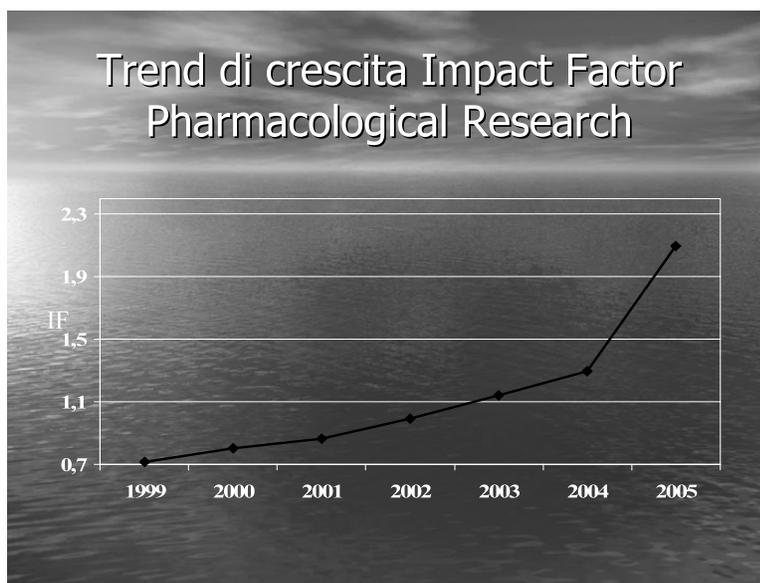
Prima di concludere, ci piace ringraziare Farmindustria della possibilità offerta ad alcuni giovani ricercatori in questo periodo non sempre facile e non sempre attento alle loro problematiche.

Pharmacological Research, una rivista in continua crescita

Dr. Francesco Visioli

Pharmacological Research, la rivista ufficiale della SIF, sta registrando un continuo crescendo di interesse da parte della comunità scientifica. Sono infatti in continuo aumento sia i lavori sottoposti per la pubblicazione (+ 14% rispetto al 2005 al momento di andare in

stampa) sia l'Impact Factor (+ 40% rispetto al 2005, una performance unica tra le riviste di farmacologia). L'ufficio editoriale mantiene un elevato ritmo per far fronte all'ampio carico di lavoro che deriva dal crescente prestigio della rivista. Vi sono tuttavia alcuni aspetti da



Farmacognosia, Fitoterapia, Farmacovigilanza Nuovi libri per studenti e non

Dr. Gian Ugo Berti

Sono appena usciti 3 bei volumi editi da Springer-Verlag, Italia che affrontano 3 argomenti di grande attualità: la farmacognosia, la fitoterapia, la farmacovigilanza dei rimedi botanici. Il primo intitolato Fitofarmacovigilanza: Vigilanza sulla Sicurezza dei Prodotti Fitoterapici di Capasso F, Borelli F, Castaldo S e Grandolini G affronta un problema di notevole importanza per la salute pubblica in un'epoca dove il consumo dei rimedi botanici, molto spesso, avviene in maniera acritica assumendo che naturale è bello e buono senza che questo sia scientificamente provato. Nel libro, vengono evidenziati in maniera chiara i problemi che si possono incontrare col l'uso di

questi prodotti compresi quelli relativi al controllo e alla standardizzazione dello stesso. Intrigante il capitolo dal titolo "Come limitare i rischi da fitoterapici". Seguono capitoli specificamente dedicati alla farmacovigilanza per poi passare alle reazioni avverse e le interazioni. Interazioni spesso sconosciute ai consumatori ed agli operatori che si occupano di fitoterapia. Insomma, un libro che ti arricchisce e di facile lettura perchè il testo è chiaro con tanto bel materiale iconografico.

"Fitoterapia, impiego razionale delle droghe vegetali" è scritto da Francesco Capasso, Giuliano Grandolini ed Angelo Izzo ed è l'aggiornamento della II edizione

migliorare, a iniziare dalla distribuzione in aree geografiche degli autori (pochi lavori provengono tutt'ora dagli USA e dall'Europa) e dalla velocità con cui i lavori sono pubblicati dopo accettazione. L'ufficio di Milano lavora a stretto contatto con i propri referenti in Elsevier, per eliminare eventuali intoppi nel processo di revisione e per migliorare ulteriormente la rivista. Ovviamente i soci SIF sono invitati ad inviare commenti e suggerimenti all'ufficio editoriale, sempre a disposizione per ogni chiarimento.

del volume Fitofarmacologia, a cui però sono stati aggiunti molti nuovi capitoli. Nella prima parte, si affrontano temi di grande interesse dottrinale e sociale ad esempio la posizione della fitoterapia nella medicina occidentale. Nella seconda parte si trova una descrizione breve ma estremamente puntuale degli organi e degli apparati e delle patologie che li colpiscono in maniera da rendere fruibile il testo anche ai non medici. Sono descritti anche i possibili meccanismi d'azione dei fitofarmaci mediante schemi studiati per un rapido apprendimento. Il tutto svolto in maniera chiara e sintetica, infine le appendici sono di grande utilità così come i richiami legislativi.

Il volume intitolato "Farmacognosia, farmaci naturali, loro preparazioni ed impiego terapeutico" di Francesco Capasso, Rita De Pasquale, Giuliano Grandolini e Nicola Muscolo affronta in maniera egregia tutti gli aspetti della farmacognosia, nella prima parte si osserva una puntuale descrizione della preparazioni, della coltivazione, del controllo qualità, della legislazione. Segue poi la parte specificamente dedicata alle "droghe" che in maniera sintetica ma estremamente puntuale evidenzia gli usi, i meccanismi. La parte iconografica è molto bella ed accurata. Il libro diventa un indispensabile elemento per gli studenti della Facoltà di Farmacia e per tutti coloro che vogliono aggiornarsi in maniera sistematica sull'argomento.

Interazioni farmacologiche: per saperne di più

Dr. Sheila Leone

Facendo seguito al precedente articolo, pubblicato nel N° 6 di Giugno dei Quaderni della SIF, sul “Servizio di Consultazione on-line delle Interazioni tra Farmaci”, si informa che detto Servizio è GRATUITO per il primo anno a tutti i Soci SIF. Il Servizio è disponibile al

seguente indirizzo internet: www.interazionefarmaci.it seguendo la seguente procedura:

1. Richiedere alla Dr. Sheila Leone (leone.sheila@libero.it) il “codice personale”
2. Ricevuto il “codice personale” si accede al Sito del Servizio

www.interazionefarmaci.it e procedere alla “Registrazione”. Al termine della quale si riceverà la propria password e il proprio UserID per poterlo utilizzare gratuitamente per un anno

NOTIZIE SIF

Elezione dei rappresentanti regionali

Coordinatore	Regione
AMOROSO Prof. Salvatore	Marche
BOREA Prof. Pier Andrea.	Emilia Romagna
CONCAS Prof.ssa Alessandra	Sardegna
CONTE CAMERINO Prof.ssa Diana	Puglia
DE SARRO Prof. Giovambattista	Basilicata - Calabria
DI LUCA Prof.ssa Monica	Lombardia
GEPPETTI Prof. Pierangelo	Toscana
GIRALDI Prof. Tullio	Friuli- Venezia Giulia
GIUSTI Prof. Pietro	Veneto- Trentino
MARCHI Prof. Mario	Liguria
RICCARDI Prof. Carlo	Abruzzo, Molise, Umbria
ROSSI Prof. Francesco	Campania
SORTINO Prof.ssa Maria Angela	Sicilia
STEARDO Prof. Luca	Lazio
VIANO Prof. Ilario	Piemonte

Le elezioni telematiche svolte per l'elezione dei coordinatori regionali hanno dato i seguenti risultati

Agli eletti i nostri più vivi auguri di buon lavoro

Premio ALBERICO BENEDECENTI

Il giorno 20 Giugno 2006 nel corso dell'assemblea annuale della SIF è stato assegnato il premio **ALBERICO BENEDECENTI** per la migliore operosità scientifica nel campo degli studi farmacologici e della tossicologia nel biennio 2004-2005. Vincitrice è risultata la Dr. **Stefania GESSI** del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Ferrara

Comitati etici

Il decreto 12 maggio 2006 “Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali” è stato pubblicato sulla GU n 194 del 22 Agosto 2006. Vista l'importanza dell'argomento, questo sarà trattato in maniera approfondita nel numero di Dicembre, invitiamo i soci ed i lettori tutti a mandare i loro contributi.

Decreto n.219

Il decreto 24 Aprile 2006 n. 219 “Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica relative al codice comunitario concernente i medi-

cinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE è stato pubblicato sulla GU n 153/L del 21 Giugno 2006.

Riconoscimento ai Soci:

Il Prof. Filippo Drago, componente del Consiglio Direttivo della SIF, è stato eletto membro del Consiglio Esecutivo e Tesoriere della Federation of the European Pharmacological Societies (EPHAR) per il biennio 2006-2008. Esprimiamo al Prof. Drago le nostre più vive congratulazioni augurandogli anche un buon e proficuo lavoro. Un particolare sentito ringraziamento al Prof. Giancarlo Pepeu che negli ultimi anni ha rappresentato la SIF nell'EPHAR.

NOTIZIE DALL'UNIVERSITA'

Prof. Francesco Rossi

• Con l'ordinanza ministeriale del 27 luglio 2006 sono state indette le elezioni del rinnovo del Consiglio Universitario Nazionale (CUN). Ogni Ateneo potrà fissare un proprio calendario ed orario di votazione nel periodo che va dal 4 al 20 dicembre 2006. Per l'area 0.5- Scienze Scienze Biologiche i **Presidenti delle Società** di Anatomia e Istologia, Biochimica e Biologia Molecolare, Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Botanica, Ecologia, Farmacologia, Fisiologia, Nutrizione Umana, Scienze della Vegetazione, Tossicologia e Zoologia **hanno concordato di proporre come rappresentante dei Professori Ordinari**, il Prof. **Vincenzo Cuomo**, in rappresentanza dei Professori Associati il Prof. **Marco Cucco** dell'Università del Piemonte Orientale e per i Ricercatori il Prof. **Fabio Naro** dell'Università La Sapienza di Roma (vedi pag. 3)

• Con i Decreti Ministeriali del 27.7.2006 e del 30.8.2006 è stata costituita la Commissione di Garanzia PRIN 2006.

Essa risulta così composta:

Prof. Alberto De Roberto Presidente del Consiglio di Stato	Presidente	Prof. Riccardo Zandonini Ord. di Tecnica delle Costruzioni Univ. Viterbo	Componente area 08
Prof. Alessandro Figà Talamanca Ordinario di Matematica Univ. di Roma La Sapienza	Componente area 01	Prof. Carlo Ghezzi Ordin. Sistemi di elaboraz. delle informazioni Politecnico Milano	Componente area 09
Prof. Cristiana Peroni Ord. di Fisica sper. Univ. di Torino	Componente area 02	Prof. Giovanni Polara Ordin. di Letteratura Latina Univ. Federico II Napoli	Componente area 10
Prof. Renato Bozio Ord. di Chimica Fisica Univ. di Padova	Componente area 03	Prof. Giovanni Sprini Ord. di Psicologia Generale Univ. Palermo	Componente area 11
Prof. Elvidio Lupia Palmieri Ordin. di Geografia fisica e Geomorfologia Univ. La Sapienza Roma	Componente area 04	Prof.ssa Eva Cantarella Ord. Diritto Romano e Diritto dell'Antichità Univ. di Milano	Componente area 12
Prof.ssa Maria Svelto Ord. di Fisiologia Univ. di Bari	Componente area 05	Prof.ssa Gabriella Salinetti Ordin. Probabilità Statistica e Matematica Univ. La Sapienza Roma	Componente area 13
Prof. Pier Mannuccio Mannucci Ord. di Medicina Interna Univ. Milano	Componente area 06	Prof.ssa Gloria Pirzio Ordin. di Sociologia dei Fenomeni Politici Univ. La Sapienza Roma	Componente area 14
Prof.ssa Carla Ceoloni Ord. di Genetica Agraria Univ. Viterbo	Componente area 07		

• In data 12.09.06 il Ministro Mussi ha sottoposto al parere del CUN, della CRUI e del CNSU la proposta di revisione delle Classi dei Corsi di Studio.

Tale proposta, che prevede una completa modifica delle Classi di laurea triennali e magistrali, è consultabile sul sito del Ministero.

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano

e-mail: franconi@uniss.it

e-mail: sifcese@comm2000.it

Internet site:

<http://farmacologiaSIF.unito.it>

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Giovanni Biggio

Presidente-eletto: Achille Patrizio Caputi

Segretario: Pier Luigi Canonico

Past President: GianLuigi Gessa

Consiglieri: Mario del Tacca, Filippo Drago, Roberto Fantozzi, Teresita Mazzei, Giorgio Racagni, Marco Scatigna

Quaderni della SIF

Comitato di Redazione: Giovanni Biggio, Gianugo Berti, GianLuigi Gessa, Francesco Rossi

Direttore Responsabile: Flavia Franconi

Pubblicazione iscritta nel Registro Stampa Tribunale di Milano in data 11 marzo 2005 - N° 528