SITOX

SITOX informa

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

ANNO IX
N. 2
Dicembre 2006

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

Cari Soci,

non a caso questo numero di SITOX Informa si apre con l'articolo provocatorio della Prof. Marinovich e prosegue con altri interventi che vogliono sottolineare come la figura del Tossicologo sia continuamente chiamata sia nelle fasi sperimentali che in quelle valutative della sicurezza d'uso dei farmaci e di entità chimiche di vecchia e nuova presenza. In questo contesto si inserisce anche la normativa REACH, che dalla metà del 2007 entrerà in vigore in ambito europeo e che nuovamente chiamerà in gioco competenze specifiche in campo Tossicologico, anche nella conduzione di test alternativi alla sperimentazione animale e nella loro interpretazione.

Eppure, come denunciato dalla collega Marinovich, assistiamo ad una tendenza inversa per quanto riguarda l'interesse nei confronti della Tossicologia, a partire dagli organi ministeriali che hanno portato alla chiusura dell'unico percorso formativo post-laurea che poteva assolvere alla formazione delle figure professionali di cui sopra, evidenziando un disinteresse ed una distonia assai marcata tra richiesta e offerta, unici del nostro Paese.

SITOX continua la sua missione a sostegno della disciplina, anche impegnandosi nel percorso di aggiornamento ed accreditamento dei Tossicologi ed individuando percorsi formativi che si possono evidenziare già nel pre-laurea e che culminano con l'iscrizione al RENTIC.

Il REACH e la sua applicazione rappresentano la futura sfida che i tossicologi italiani non possono non accogliere.

Patrizia Hrelia

Tossicologi, se ci siete…

Marina Marinovich

Dieci anni fa un articolo su Neurotoxicology poneva l'accento sullo scarso sviluppo della neurotossicologia se confrontata alle altre neuroscienze. Probabilmente alcune considerazioni possono essere esportate alla Tossicologia rispetto ad altre discipline compagne o sorelle.

Appare preoccupante che il numero di soci della Società Italiana di Tossicologia sia stazionario da 10 anni (vedi figura 1), e in proiezione si preveda addirittura una contrazione, a differenza dell'andamento in crescita (seppur blanda) della Società Italiana di Farmacologia. Una ragione plausibile a questa non crescita potrebbe essere la mancanza di mercato, l'inutilità, cioè, della figura del tossicologo, e delle sue competenze, nella attuale società. Di fatto questo non è vero. C'è attualmente carenza di Tossicologi (se non accreditati almeno degni di credito!) in campi tradizionali come la valutazione del rischio e ancor più in nuove aree come la tossicogenomica. Nella prima settimana di Novembre ci sono stati più di 15 titoli di giornali italiani relativi a problematiche quali la tossicità o la sicurezza, diverse innovazioni tecnologiche (vedi OGM) sono rimaste al palo in Italia per un'errata valutazione Tossicologica. Paradossalmente, 10-20 anni fa, quando si parlava di tossicologia solo in ambito accademico, industriale o regolatorio, l'interesse verso

la materia da parte di chi doveva intraprendere una carriera (soprattutto universitaria) era molto più vivo di adesso.

Molti fattori sono probabilmente responsabili di questo fenomeno: la mancanza di una chiara identità professionale, la diffidenza che incute occuparsi di "tossici", la totale assenza da 15 anni a questa parte di un finanziamento pubblico alla ricerca Tossicologica di base (basta con i programmi di sicurezza alimentare dove il ruolo del tossicologo è confinato ad un lavoro analitico o alla messa a punto di metodiche più o meno alternative! La Tossicologia è anche altro!).

Il problema è però anche dovuto a carenti percorsi formativi e alla mancanza di prospettive di una "carriera in Tossicologia".

Dal 1950 in poi, la crescente necessità di un expertise scientifico nello sperimentare, valutare e controllare il pericolo ed il rischio derivante dalle sostanze chimiche, ha avuto come conseguenza lo sviluppo a macchia d'olio dei programmi di formazione pre- e post-laurea in Tossicologia. Questa è la direzione che hanno assunto soprattutto paesi anglo-sassoni, costituendo una forte classe di Tossicologi, in molti casi svincolando completamente la Tossicologia dalla farmacologia in ambito disciplinare. Come è noto, la Tossicologia è una scienza multidisciplinare, che richiede conoscenza di una larga varietà di soggetti scientifici. Gli esperti di Tossicologia sono attivi in campi differenti, per esempio nello studio degli effetti collaterali di nuovi farmaci, di sostanze sul luogo di lavoro, o di contaminanti ambientali e di ingredienti alimentari. In contrasto con molte altre professioni tradizionali, i Tossicologi formano un gruppo con differenti backgrounds, cioè molti sono stati educati per diventare dottori, farmacisti, biologi, veterinari, chimici o biochimici.

E in Italia, cosa è stato fatto per rispondere all'esigenza di mercato e della società che chiede uno sviluppo sostenibile, in cui all'ideatore di una nuova molecola o di un nuovo processo produttivo si affianchi sin dall'inizio il valutatore della sicurezza, che possa intervenire nell'evitare errori che si tramutano in tragedie quando il prodotto raggiunge il mercato? Due esempi: il Ministero ha chiuso con DM del 1999 le scuole di specializzazione in Tossicologia operanti sul territorio da vent'anni (sedi a Bologna, Cagliari, Milano) e ha reso impossibile la continuazione del percorso didattico formativo (+2) dei laureati triennali in corsi quali Tossicologia dell'ambiente e affini (realtà presente in dieci sedi in Italia). Inoltre, l'insegnamento della Tossicologia nella Facoltà di Medicina è praticamente scomparso (pochi crediti inglobati in altre materie), e anche in facoltà in passato roccaforte della Tossicologia (Farmacia ad esempio) in nome della libertà didattica, molto spesso la Tossicologia viene sacrificata sull'altare della cugina ricca, la Farmacologia, o ridotta ai meri effetti collaterali dei farmaci.

Quindi ci troviamo ad affrontare una pressante richiesta regolatoria (a breve l'introduzione in Europa della Direttiva REACH), un'esigenza delle industrie operanti nel settore e una costante attenzione dei media, con gli stessi operatori di dieci anni fa.

Che fare? Sicuramente è tempo di decidere se la Tossicologia è una professione o no: se lo è, come tutti noi crediamo,

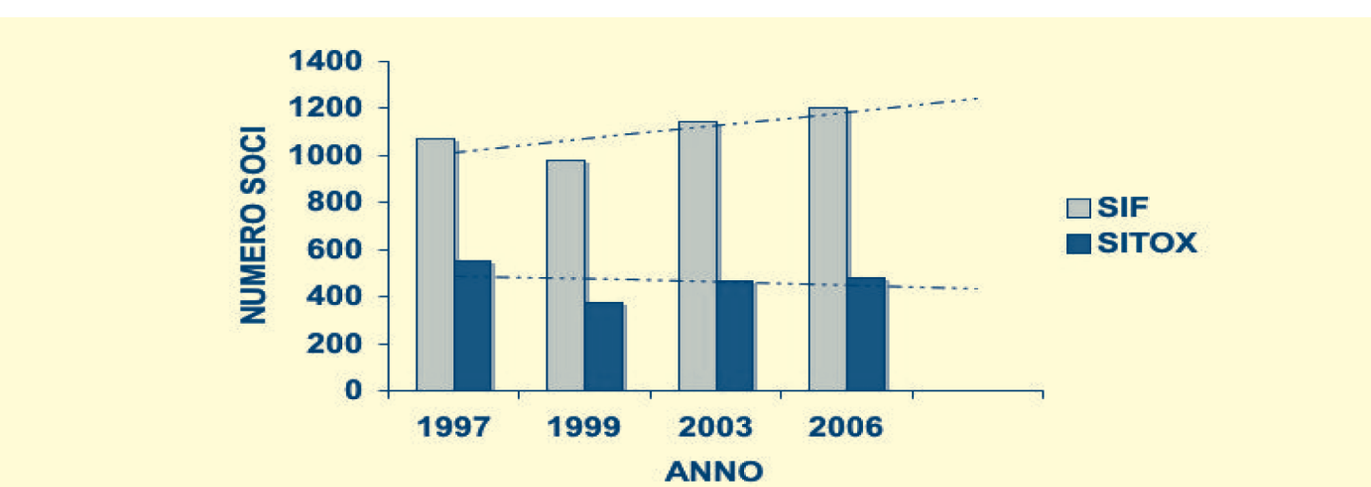


Figura 1. Numero di soci SITOX e SIF e tendenze dal 1997 ad oggi

dobbiamo incentivare il suo insegnamento, utilizzare le proposte formulate anche dalla Società Italiana di Tossicologia [di concerto con SIF e SIPHAR, vedi documento Proposta sui contenuti didattici delle discipline inerenti i SSD BIO/14 e BIO/15 (farmacognosia) nella Facoltà di Farmacia] per identificare un "core" di informazioni necessarie per una comprensione della materia Tossicologica, supportare l'accreditamento a livello nazionale del Registro Nazionale dei Tossicologi Certificati (RENTIC).

C'è anche la necessità di diventare più visibili, sia come Società che come disciplina. Sentiamo tanto parlare biotecnologi di biotecnologie, farmacologi di farmaci, ma raramente veri Tossicologi di tossicità.

Penso che in Italia la Tossicologia abbia le forze, la competenza, la cultura per fare di più.

Piano SITOX per l'aggiornamento continuo dei Tossicologi

Comitato SITOX per l'aggiornamento professionale dei Tossicologi

(Carlo Locatelli, Patrizia Restani, Sergio Raimondo)

Nel numero di giugno dello scorso anno di SITOX Informa abbiamo presentato il ruolo del tossicologo nelle varie realtà lavorative. Dall'articolo era chiaro come la figura del tossicologo debba adattarsi a diversi e nuovi scenari, rispondendo a continue domande della società su problematiche provenienti dall'ambiente e dalla clinica, considerando anche gli aspetti legali e regolatori.

Sono proprio queste le ragioni per le quali il tossicologo può coprire il suo ruolo solo mantenendosi continuamente aggiornato. In aggiunta, la Tossicologia è una scienza in continua evoluzione, che si basa su di un traliccio di conoscenze di discipline di base quali biologia, chimica, fisiologia, epidemiologia, statistica e molte altre, anch'esse in continuo cambiamento.

Come ben sapete, la SITOX è attivamente impegnata nella formazione e nell'aggiornamento professionale dei tossicologi italiani, in quanto organizza e sponsorizza ogni anno una serie di eventi nazionali quali congressi, convegni e corsi di Tossicologia e/o di discipline strettamente correlate. Inoltre quale società membro di EUROTOX e IUTOX funge da tramite per tutte le attività formative organizzate nel mondo dalle altre società di Tossicologia. La SITOX patrocina anche il Registro Nazionale dei Tossicologi Italiani Certificati (RENTIC), i quali ogni cinque anni devono dimostrare di essersi mantenuti aggiornati per poter mantenere il loro titolo.

Per facilitare il continuo aggiornamento professionale dei Tossicologi il consiglio direttivo della SITOX ha quindi deciso di dar vita ad un piano per l'aggiornamento continuo dei tossicologi. Il piano è un sistema che assiste noi tossicologi lungo tutta la nostra carriera, permettendoci di mantenere aggiornate le nostre conoscenze di base e le nostre competenze professionali. Non si sostituisce ai corsi di aggiornamento ECM del personale appartenente al sistema sanitario nazionale, ma si affianca a questo, offrendo ai soci SITOX interessati, uno strumento per monitorare l'impegno e gli sforzi indirizzati al mantenimento della professionalità.

In che cosa consiste questo piano? In breve, la SITOX attribuisce un punteggio in termini di crediti ad ogni attività formativa organizzata o sponsorizzata dalla società stessa o da altre società membro di EUROTOX e/o IUTOX. Per richiesta attribuisce anche un punteggio ad eventi formativi e di aggiornamento professionale organizzati da terzi, previo esame dei contenuti dell'evento stesso. SITOX attribuisce anche un punteggio in termini di crediti ai lavori pubblicati su riviste e libri.

Al termine di ogni anno ciascun tossicologo, iscritto al piano SITOX per l'aggiornamento professionale dei tossicologi, dovrà inviare alla segreteria SITOX, anche per via elettronica, il numero di crediti accumulati ed il rispettivo periodo di riferimento. Per ridurre la buro-

crazia al minimo ed in un clima di rispettiva fiducia, il tossicologo non dovrà inviare né la lista degli eventi cui ha partecipato, né gli attestati di partecipazione e/o i rispettivi programmi. Questi potranno eventualmente essere richiesti occasionalmente da SITOX per controlli.

La SITOX certifica l'avvenuto aggiornamento professionale rilasciando su richiesta un attestato di partecipazione, che potrà essere usato quale titolo nelle sedi opportune (curriculum vitae per assunzioni, certificazioni di qualità e di buone pratiche di laboratorio, attestazioni di competenza ecc...). Il RENTIC riconosce inoltre la partecipazione al piano SITOX di aggiornamento professionale per Tossicologi quale titolo utile e sufficiente per il mantenimento della qualifica di tossicologo certificato.

Nel sito *http://www.sitox.org/* saranno a breve inserite tutte le informazioni dettagliate sul piano e le modalità per iscriversi.

RENTIC

Registro Nazionale dei Tossicologi Italiani Certificati

Corrado Galli

Il ruolo del moderno tossicologo è rispondere a problemi riguardanti la sicurezza dell'ambiente, degli alimenti e dei farmaci e, pertanto, risulta necessario difendere la professionalità del tossicologo e certificarne l'esperienza.

L'esigenza sempre crescente di valorizzare la professionalità del tossicologo, attraverso riconoscimenti nazionali ed internazionali, ha portato all'istituzione del Registro dei Tossicologi Italiani Certificati (RENTIC).

IL RENTIC è stato istituito per giungere, in campo Tossicologico, ad una armonizzazione internazionale e un mutuo riconoscimento delle competenze Tossicologiche. I membri del RENTIC sono coloro che hanno maturato la necessaria qualifica ed esperienza in campo Tossicologico. L'appartenenza al registro è vista come pietra miliare nella carriera di un tossicologo.

Il RENTIC è stato istituito ufficialmente dalla Società Italiana di Tossicologia nel marzo 1999 ed è affiliato all'EUROTOX (Federation of European Toxicologist & European Societies of Toxicology)

L'iscrizione al RENTIC è il requisito fondamentale per essere inseriti automaticamente nel Registro Europeo dei Tossicologi che agisce sotto la responsabilità dell'EUROTOX. Per tale ragione i Tossicologi RENTIC si possono fregiare del titolo ERT (European Registered Toxicologist).

Tutti gli individui con esperienze pubbliche e private, che reputino di aver accumulato una ricca e duratura esperienza nel campo della Tossicologia, possono fare domanda di far parte del RENTIC. I requisiti richiesti sono una buona formazione culturale e pratica in campo Tossicologico (con il conseguimento di un'appropriata qualifica) e un'esperienza post-laurea dalla quale si possa desumere la competenza necessaria per praticare la professione di tossicologo.

I membri del RENTIC devono, ogni 5 anni, sottostare ad un controllo della loro attività Tossicologica e dimostrare di aver perseguito un programma di continuo sviluppo professionale.

L'inclusione nel RENTIC, l'esclusione ed il rinnovo sono decisi da un Comitato nominato dal Consiglio Direttivo della SITOX, composto di 5 membri. Alle riunioni del Comitato partecipa un rappresentante EUROTOX.

Dati relativi alle modalità di iscrizione, lo statuto ed il regolamento del RENTIC possono essere scaricati dal sito web della SITOX, alla pagina: http://www.pharmtox.org/sitox/rentic.php

Il RENTIC invia periodicamente l'elenco degli iscritti alle autorità provinciali e nazionali che hanno come compito la protezione della salute della popolazione.

Attualmente i membri del RENTIC sono: 30.

Registro Nazionale dei Tossicologi Italiani Certificati

RENTIC

- Per coloro che hanno la necessaria qualifica ed esperienza in campo tossicologico.
- Per valorizzare la professionalità del tossicologo, una armonizzazione internazionale e un mutuo riconoscimenti nazionali ed internazionali.
- Per avere, in campo tossicologico, una armonizzazione internazionale e un mutuo riconoscimento delle competenze tossicologiche

L'appartenenza al RENTIC è la pietra miliare nella carriera di un tossicologo

IL RENTIC è stato istituito ufficialmente dalla SITOX, Società Italiana di Tossicologia, nel marzo 1999 ed approvato dall'EUROTOX.
L'accettazione nel RENTIC, è deciso da un Comitato, composto di 5 membri, alle cui riunioni partecipa un rappresentante EUROTOX.

I membri del RENTIC sono anche membri del registro Europeo EUROTOX e qualificati come

ERT
EUROPEAN REGISTERED TOXICOLOGIST

Tutti gli studiosi, con esperienza nel campo della tossicologia, possono fare domanda di far parte del RENTIC. I requisiti richiesti sono una buona formazione in campo tossicologico (con il conseguimento di un'appropriata qualifica) e un'esperienza post-laurea dalla quale si possa desumere la competenza necessaria per praticare la professione di tossicologo.

"My name is Jan, I am in the final stages of my grounding as a self-sustaining Toxicologist"

"You are in your active early-career"

"My name is Hilary, I am a self-sustaining Toxicologist seeking for International Recognition"

"You are in your reputable mid-career"

"My name is Theophrastus, I find myself governing opinion and resources in the field of Toxicology"

"Yours is a well established, higher-ranking career"

join the ERT team

1178 EUROPEAN REGISTERED TOXICOLOGISTS SAY:
"OUR GOAL IS TO ENHANCE THE QUALITY AND INFLUENCE OF TOXICOLOGY"

Because our work is vital to the maintenance of individual and public health we want to assure that people engaged in this work are well prepared and competent, the ERT registration is a way to the recognition of competence on a world-wide basis

Apply @ one of the 13 National Register in Europe
For information www.eurotox.com

Studi preclinici: metodologie e rilevanza per la sperimentazione sull'uomo

Claudio Bernardi e Marco Brughera

Il processo di sviluppo di una nuova molecola dalle fasi precoci di ricerca alla sperimentazione clinica è soggetto ad una regolamentazione internazionale ben definita. Esistono infatti guidelines che regolano l'accesso agli studi di Phase 1 in volontari sani (FDA-CDER, July 2005), altre specifiche per classi particolari di pazienti o di agenti da saggiare (es. farmaci oncologici, prodotti biotecnologici), ed indicazioni circa la tipologia degli studi preclinici che devono essere condotti prima delle fasi cliniche, la loro durata, e la sequenza in cui questi devono essere completati [ICH/M3(R1), Nov. 2000].

Tra gli scopi principali delle guidelines internazionali vi è senz'altro la salvaguardia dei primi soggetti esposti ad un nuovo farmaco. In assenza di dati pregressi nell'uomo, le agenzie regolatorie richiedono di poter disporre di dati di efficacia, farmacocinetica, metabolismo e tossicità ottenuti in vitro e negli animali per estrapolare i possibili effetti nell'uomo. Pertanto è assolutamente obbligatorio, e ritenuto tutt'oggi scientificamente valido, dimostrare che i prodotti destinati alle prove cliniche abbiano dimostrato una reale efficacia nei modelli preclinici, che siano stati caratterizzati per le loro proprietà cinetico-metaboliche, che non siano genotossiche e ben tollerate in almeno due specie animali (roditori e non roditori), e che non determino effetti indesiderati sulle principali funzioni vitali (parametri di funzionalità cardiovascolare e respiratoria, del sistema nervoso, etc.).

Prima di poter condurre studi clinici nei volontari è quindi necessario che esperti riconosciuti effettuino un "risk assessment" di tipo qualitativo volto a definire quali sono i potenziali organi bersaglio di eventuali effetti indesiderati, la loro reversibilità al termine del periodo di trattamento, la possibilità di mettere in atto procedure per il monitoraggio precoce di eventuali effetti tossici, e di tipo quantitativo che evidenzino la dose o il livello di esposizione al farmaco in grado di determinare tali effetti indesiderati.

La solidità e la predittività dei dati preclinici ottenuti in-vitro od in-vivo nel definire il futuro comportamento nell'uomo sono argomenti di costante dibattito, nonché oggetto di un'analisi retrospettiva condotta su iniziativa delle aziende farmaceutiche (Olson H et al, Reg. Tox. Pharm. 32: 56-67, 2000). Da questa analisi è emerso come nella maggior parte dei casi (>70%) gli eventuali effetti tossici che insorgono nell'uomo possono essere anticipati mediante un'accurata valutazione dei risultati ottenuti nel corso degli studi preclinici.

La definizione di "safety margins" comporta pertanto un'accurata analisi di tutti i dati ottenuti in corso di sperimentazione preclinica ed una competenza multidisciplinare indispensabili per escludere la possibilità di esporre volontari o pazienti a rischi prevedibili. La valutazione dei potenziali effetti Tossicologici tuttavia non si arresta con l'avvio delle prime fasi sperimentali cliniche, ma prosegue parallelamente a queste con ulteriori studi nell'animale mirati a valutare eventuali effetti che si evidenziano solo a seguito di somministrazione cronica per periodi di trattamento prolungato, eventuali interazioni con altri farmaci, potenziale tossicità sull'apparato riproduttivo e sul prodotto del concepimento, fino allo svolgimento di studi mirati ad escludere possibili effetti cancerogeni.

La tipologia e la durata "standard" degli studi preclinici propedeutici all'inizio e al proseguimento degli studi clinici e di quelli necessari per poter procedere alla registrazione ed all'immissione in commercio di nuovi farmaci sono definite da normative internazionali [ICH/M3(R1)]. Seppure sussistano ancora minime differenze nelle richieste delle Agenzie Regolatorie delle principali aree geografiche (Europa,

Stati Uniti e Giappone) malgrado gli imponenti sforzi di armonizzazione portati avanti negli ultimi decenni dall'apposita Conferenza Internazionale per l'Armonizzazione (ICH), la durata degli studi preclinici necessari a supportare le successive fasi cliniche è prevalentemente basata sulla durata prevista per gli studi clinici o per l'impiego terapeutico.

La durata di questi studi, fatte salve le minime variazioni geografiche citate in precedenza, deve di norma essere uguale o superiore a quella clinica, ed è indicata nelle tabelle riportate di seguito:

Durata degli Studi Clinici	**Durata Minima degli Studi di Tossicità Ripetuta**	
	Roditori	**Non Roditori**
Dose Singola	2 Settimane	2 Settimane
Fino a 2 Settimane	2 Settimane	2 Settimane
Fino a 1 Mese	1 Mese	1 Mese
Fino a 3 Mesi	3 Mesi	3 Mesi
Fino a 6 Mesi	6 Mesi	6 Mesi
> 6 Mesi	6 Mesi	Cronica

Durata degli Studi di Tossicità Ripetuta a Supporto di Studi Clinici di Phase I e II in EU e Phase I, II e III in US e Giappone

Durata degli Studi Clinici	**Durata Minima degli Studi di Tossicità Ripetuta**	
	Roditori	**Non Roditori**
Fino a 2 Settimane	1 Mese	1 Mese
Fino a 1 Mese	3 Mesi	3 Mesi
Fino a 3 Mesi	6 Mesi	3 Mesi
> 3 Mesi	6 Mesi	Cronica

Durata degli Studi di Tossicità Ripetuta a Supporto di Studi Clinici di Phase III in EU e Marketing in tutte le regioni

Oltre alle già citate possibili differenze imposte dalle Agenzie Regolatorie delle diverse aree geografiche, deviazioni da quanto riportato nelle precedenti tabelle si attuano nel caso di particolari indicazioni terapeutiche (es. oncologia), di specifiche classi di prodotti (es. derivati biotecnologici), per terapie mirate contro patologie emergenti o nei confronti delle quali non esistono terapie effettive (unmet medical need), in caso di approcci specifici e mirati nel corso delle prime fasi cliniche (es. microdosing), oppure nello sviluppo di farmaci dedicati a patologie rare (orphan drugs).

Inoltre, al fine di garantire la qualità scientifica e l'attendibilità dei dati ottenuti nella sperimentazione preclinica, le stesse

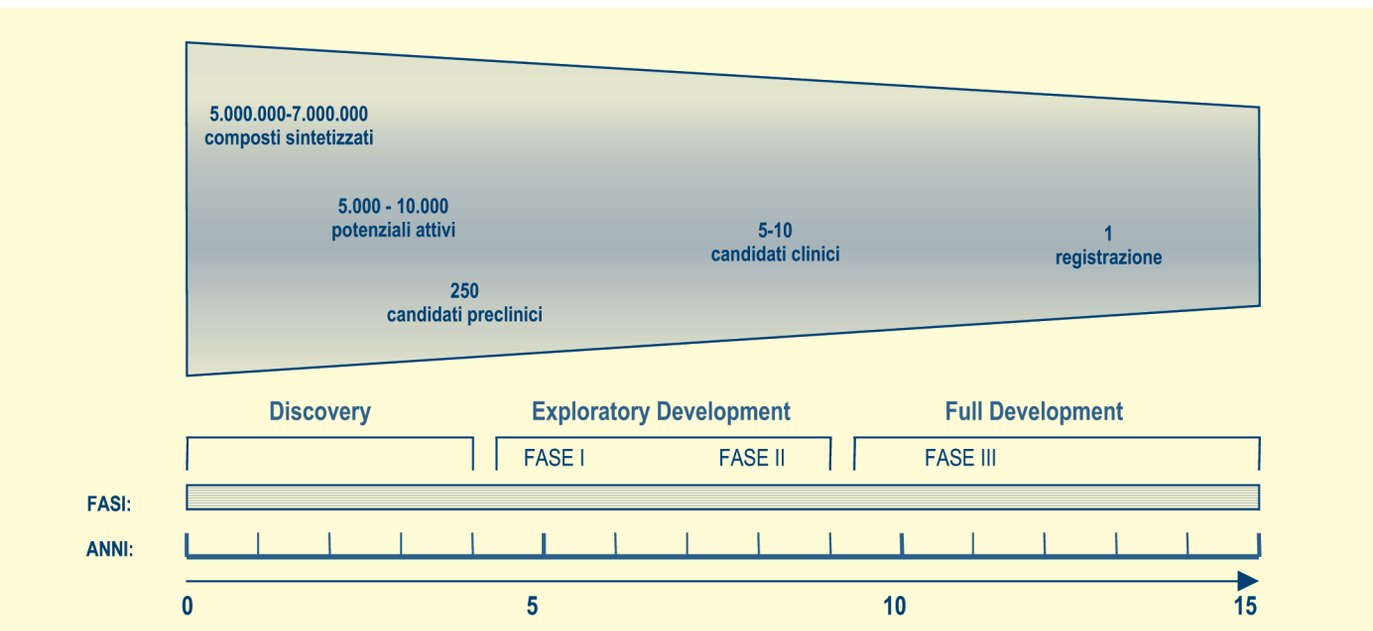
Autorità regolatorie richiedono che le fasi sperimentali vengano condotte impiegando metodologie e protocolli standard, e criteri di qualità stabiliti da "Principi di Buone Pratiche di Laboratorio" (GLP) universalmente riconosciute ed accettate.

L'efficacia e l'adeguatezza dei programmi preclinici applicati ai progetti di Ricerca e Sviluppo (R&D) sono indirettamente confermati dalla percentuale di "fallimento" dei progetti stessi e la progressiva riduzione ("attrition rate") che si registra durante l'avanzamento dei progetti attraverso le diverse fasi dei programmi di R&D. É infatti un dato consolidato che delle migliaia di potenziali molecole testate in Laboratorio per valutarne le proprietà in test biochimici e cellulari solo poche decine proseguono il processo di sviluppo ed arrivano ad essere saggiate in modelli biologici complessi per valutarne l'efficacia, e di queste ultime solo una minima parte giungono ad essere sottoposte a studi preclinici regolatori preliminari agli studi clinici.

Complessivamente si stima che solo il circa 60% delle sostanze testate in studi preclinici prosegue nelle fasi di sviluppo clinico. Inoltre, mediamente solo 1 o 2 molecole su 10 che iniziano i test clinici raggiungono con successo la fase di autorizzazione e l'immissione sul mercato.

Uno schema indicante la progressiva riduzione di progetti e candidati farmaci nel prosieguo del complesso programma di R&D è riportato qui di seguito:

TEMPI E "ATTRITION" DELLO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI



Fonte: Pharmaceutical Research & Manufactures of America – Pharmaceutical Industry Profile 2000 e 2004

I dati e le informazioni riportate in questa sintetica revisione di solo una delle molteplici componenti che costituiscono il complesso programma di R&D farmaceutico sottolineano l'elevato rischio intrinseco ai programmi di ricerca, la loro complessità, nonché la necessità di investimenti da parte delle Aziende in termini di risorse e per tempi complessivamente prolungati prima di poter avere successo e rendere disponibili alla comunità farmaci innovativi che siano caratterizzati da spiccata efficacia nell'indicazione terapeutica prevista, che rappresentino un vantaggio per i pazienti rispetto ad eventuali farmaci già in commercio per la stessa indicazione, e che posseggano una buona tollerabilità.

BIBLIOGRAFIA

Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. FDA/CDER, July 2005.

Note for Guidance on the Pre-Clinical Evaluation of Anticancer Medicinal Products. EMEA/CPMP, 23 July 1998.

ICH Guideline S6. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. 16 July 1997.

ICH Guideline M3(R1). Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals. 9 November 2000.

Aspetti di sicurezza nelle sperimentazioni con prodotti biologici

Annarita Meneguz

INTRODUZIONE

Nel processo di sviluppo di un farmaco si possono identificare quattro passaggi principali.

La fase di ricerca scientifica e di scoperta (*Drug discovery*) di sostanze potenzialmente candidate a divenire nuovi prodotti medicinali. Questa parte è necessariamente non coperta da richiesta di standard di qualità certificati.

La fase non-clinica rappresentata da tutta la sperimentazione di sicurezza *in vitro* ed in modelli animali non umani. Tale fase comprende studi di Tossicologia, tossicocinetica, e safety farmacologica, con potenziale estensione a studi di farmacocinetica e biodisponibilità. La maggior parte di questi studi deve essere condotto in conformità alle buone pratiche di laboratorio (BPL in italiano o GLP secondo l'acronimo inglese), comunque sempre secondo uno standard di qualità "*GLP like*".

La fase di sperimentazione clinica: comprende tutti gli studi nell'uomo, ed in questo caso le buone pratiche cliniche (GCP, dall'acronimo inglese) sono lo standard di qualità richiesto per la conduzione di studi eticamente corretti ed in conformità alle richieste regolatorie. La GCP deve coprire tutti gli studi clinici dalla fase I alla III.

La fase di sorveglianza dopo l'immissione sul mercato (*Post marketing*): passaggio fondamentale nell'analisi complessiva dell'uso sicuro di un farmaco, che attraverso una serie di procedure formalizzate di farmacoviglianza segue la sicurezza del farmaco al momento del suo uso "reale" e non più in situazione di sperimentazioni controllate, al fine di evidenziarne eventuali reazioni avverse. Qualora in questa fase si debbano condurre sperimentazioni cliniche (fase IV) debbono essere anche esse conformi alle GCP.

Dal momento della prima somministrazione all'uomo in avanti la produzione del farmaco deve essere conforme alle norme di buona pratica di fabbricazione (GMP, dall'acronimo inglese) che si applicano a tutte le formulazioni per uso clinico, cioè a prodotti finiti ed in sperimentazione.

L'immissione di un farmaco sul mercato è quindi un processo integrato in cui le tre componenti, qualità, sicurezza ed efficacia svolgono un ruolo complementare ed indispensabile l'uno all'altra, caratterizzato da momenti decisionali sia per lo sponsor che per l'autorità regolatoria e che necessita di conoscenze avanzate e metodi e modalità di ricerca di elevato livello, essendo il confronto internazionale molto pressante. Il passaggio dalla fase sperimentale non clinica alla prima somministrazione all'uomo (studi di fase I, First time in human, FTH) rappresenta una delle pietre miliari di questo processo ed implica un momento autorizzativo, che prevede la presentazione all'autorità competente (in Italia, l'Istituto Superiore di Sanità per tutte le fasi I) della documentazione sulla qualità del medicinale e quella relativa agli studi non clinici, e la valutazione di questi dati da parte degli esperti per il rilascio dell'autorizzazione alla conduzione del primo studio clinico. La valutazione scientifica (Science Based Drug Assessmen, SBDA) dei dati del prodotto medicinale rappresenta quindi un momento fondamentale della legislazione medica, ed il suo fine in questa fase è valutare la sicurezza per l'uomo del nuovo prodotto, e derivare dai dati disponibili la massima dose iniziale somministrabile (Maximum Recommended Safe Dose, MRSD) nello studio FTH. Le principali norme con valore legale, linee guida e regolamenti che regolano questo processo sono reperibili ai siti www.iss.it, www.agenziafarmaco.it, www.emea.europa.eu, www.fda.gov/cder).

I PRODOTTI BIOLOGICI

La natura del prodotto in sviluppo determina il programma non clinico di sicurezza, che comporta strategie diverse a

secondo che si tratti di una nuova entità chimica (NCE) o di un nuovo prodotto biologico di derivazione biotecnologica fra cui gli anticorpi monoclonali (Mab), per i quali non esiste un programma non clinico standard simile a quello per una NCE; ognuno di questi farmaci infatti ha un "unico" meccanismo d'azione e la sua valutazione necessariamente deve essere condotta secondo un approccio "caso per caso". Tale necessità viene espressamente ribadita nella principale linea guida disponibile che si applica anche alla sicurezza dei nuovi Mab: ICH S6 "Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology- derived Pharmaceuticals" (CPMP/ICH/302/95, www.emea.europa.eu), intesa primariamente a raccomandare principi di base condivisi per la valutazione non clinica degli anticorpi monoclonali. La linea guida insiste in maniera approfondita sulla selezione della specie adeguata per la conduzione di questi studi: è necessario cioè individuare la "specie rilevante", quella in cui Mab in esame sia farmacologicamente attivo in seguito all'espressione dello stesso recettore o epitopo. La guida propone anche l'uso di una sola specie se una sola risulta rilevante, scoraggiando la conduzione di studi in altre specie perché non eticamente accettabile e potenzialmente pericolosa, essendovi la possibilità di ottenere risultati non interpretabili o ancor peggio fuorvianti e causa di erronee scelte successive. Viene scoraggiata anche la conduzione dei test standard di genotossictà richiesti per le NCE, perché non applicabili agli anticorpi monoclonali. A tale riguardo questa raccomandazione appare purtroppo la meno recepita dagli sponsor industriali che continuano a presentare questi dati. Non è ben chiaro se di propria volontà o perché durante lo sviluppo del farmaco abbiano ricevuto richieste in tal senso da autorità regolatorie o comitati etici poco illuminati. Poiché, nella maggior parte dei casi, queste molecole non vengono metabolizzate, ma subiscono una degradazione a peptidi di minori dimensioni e ad aminoacidi, è difficile stabilire linee guida uniformi per studi farmacocinetici relativamente ai Mab, ma i classici studi ADME non sono richiesti; è necessario tuttavia avere informazioni sui livelli plasmatici del prodotto in esame nei modelli sperimentali esposti, e quindi deve essere possibile effettuare la loro determinazione nel plasma ed altri fluidi biologici, ed avere a disposizione quindi metodi analitici validati possibilmente con gli stessi limiti di determinazione per modelli sperimentali ed uomo. La linea guida si sofferma anche su studi non standard correlati agli effetti sul sistema immunitario, volti cioè a fornire informazioni sulla eventuale immunogenicità e/o immunotossicità di questi medicinali. La misura della risposta anticorpale è importante come pure capire se si sviluppano anticorpi anti-Mab neutralizzanti o cross reattivi; la comparsa dei primi preoccupa perché spesso riduce l'efficacia del prodotto e ne altera la cinetica, la loro presenza non è però predittiva della risposta nell'uomo; i secondi sono molto pericolosi perché possono interagire con proteine endogene e causare effetti tossici, in questo caso vanno condotti saggi con la proteina omologa nella specie appropriata (ad esempio l'anticorpo murino saggiato nel topo, "cynomolgus monkeys protein" nella scimmia cynomolgyus), poiché predittivi del potenziale effetto nell'uomo. L'uso di animali transgenici, può essere un'alternativa accettabile come alternativa agli studi di sicurezza standard, in particolare quando non è identificabile nessuna specie rilevante.

Tenendo in considerazione tutti questi aspetti, un programma corretto per la valutazione di un Mab deve includere studi farmacodinamici *in vitro* ed *in vivo* e del meccanismo d'azione, studi di tossicità dopo dose singola e ripetuta nella specie rilevante (mimando la proposta clinica, sia per durata che per via di somministrazione), comprensivi della analisi completa della risposta immunitaria (immunogenica ed immunotossica). Quest'ultimo punto riveste un'importanza fondamentale in considerazione del fatto che i Mab sono creati per esplicare la loro attività farmacologica primaria verso il sistema immunitario e, nella maggior parte dei casi, gli effetti avversi indotti sono dovuti proprio all'estensione dell'effetto farmacodinamico primario (effetti farmacodinamici secondari), mentre le tossicità d'organo, ad eccezione dei casi di ipersensitività che si sviluppano durante i saggi di tossicità ripetuta, sono rare.

Punti critici in questa area possono derivare da studi non clinici inappropriati, cambi di produzione della materia prima, sviluppo e validazione di metodologie immunologiche ("immunoassay") e fallimenti nella valutazione della immunogenicità/ immunotossicità.

Come ben sottolineato nell'editoriale apparso su Nature Biotechnology (vol.24, 368, 2006), la tragica ed inaspettata gravità delle reazioni avverse manifestatesi in tutti e 6 i

volontari sani arruolati in una sperimentazione clinica di fase I al Northwich Park Hospital di Londra trattati con TGN1412, ha evidenziato i rischi insiti in una sperimentazione di prima somministrazione all'uomo con un nuovo anticorpo monoclonale. Dalle notizie disponibili (le caratteristiche del farmaco sono segrete per via delle regole sui brevetti), il farmaco risulta essere un anticorpo monoclonale umanizzato contenente dei gruppi funzionali in grado di legarsi a sub regioni del recettore CD28, sviluppato come agente terapeutico per patologie in cui è elevato il coinvolgimento delle cellule T (leucemia ed artrite reumatoide). Il CD28 appartiene alla superfamiglia delle immunoglobuline ed è un recettore espresso nella maggioranza se non in tutte le cellule CD4 T e in gran parte delle cellule CD8 T, il cui legame con una proteina di membrana presente sulle cellule antigeniche (la B7) provoca l'attivazione dei linfociti T e della risposta immunitaria. Il TGN 1412 sembra essere realmente un nuovo tipo di Mab, da alcuni definito come "il primo fattore di crescita universale per le cellule T", che agisce con un nuovo meccanismo d'azione attivando il pattern CD28 in un unico passaggio (per approfondimenti, vedi Schneider et al., Nature Biotechnology, 24, 493, 2006). L'incidente, ha indotto le autorità sanitarie britanniche dell'MHRA, l'Agenzia di regolamentazione per i prodotti farmaceutici, a inviare degli ispettori nel Northwich Park Hospital di Londra per stabilire cosa abbia potuto provocare questa disgrazia: l'agenzia regolatoria britannica ha ritirato l'autorizzazione per i test sul TGN 1412 nel Regno Unito e lanciato l'allarme internazionale in maniera tale da bloccare eventuali sperimentazioni in altri paesi. Sono circa 60mila le cavie umane che dal 1991 in Gran Bretagna si sono sottoposte volontariamente al "collaudo" dei farmaci senza dare origine a reazioni avverse così gravi (SCRIP World Pharmaceutical News – 20 marzo 2006). Il rapporto finale sui risultati delle indagini e delle ispezioni della MHRA relativamente al rispetto dei principi di buona pratica di fabbricazione, di laboratorio e clinica (GMP, GLP e GCP) è reperibile al sito www.MHRA.gov.uk (Press release 25 May 2006).

Per TGN 1412 l'effetto nell'uomo non è stato predetto dagli studi preclinici, che a quanto è noto sono stati condotti secondo le linee guida attuali e considerati adeguati dall'autorità competente inglese che li ha valutati; purtroppo non vi sono informazioni pubbliche sull'essenza della valutazione e su quali dati si sia basata la scelta della dose iniziale da somministrare.

Le differenze fondamentali esistenti tra una NCE e un Mab che non possono essere trascurate nel condurre una valutazione su basi scientifiche sono elencate nella tabella sottostante:

NCE	NPB
Basso peso molecolare	Alto peso molecolare
Esempi precedenti	Unicità
Dati storici	Controlli simultanei
Indipendenza della specie	Specie specificità
Meccanismo specifico	Meccanismo pleitropico
Metabolismo	Degradazione
Massima dose tollerata	Ottima dose biologica

L'ultima delle differenze elencata è probabilmente la più importante. Lo scopo principale della valutazione dei dati di sicurezza preclinica per una NCE è riuscire ad individuare il NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) e la massima dose tollerata (MTD) nell'animale per poter calcolare la dose iniziale per la prima somministrazione all'uomo. Tuttavia individuare queste due dosi può non essere utile e necessario in caso di prodotti biologici ed in particolare per i Mab, medicinali rappresentati da una popolazione omogenea di anticorpi prodotti da un clone cellulare (ibridoma) ottenuto per fusione di cellule immunoproduttrici con cellule di mieloma maligno, dotate di specificità verso un solo epitopo dell'antigene immunizzante con la capacità di legarsi esclusivamente a certe strutture molecolari presenti nelle cellule. Così, alcuni di questi anticorpi vanno a legarsi alle cellule tumorali, determinandone la morte, oppure a occupare recettori che altrimenti sarebbero occupati da altre

sostanze fisiologicamente presenti nell'organismo, impedendo una certa reazione (per esempio, l'infiammazione) o potenziandone altre. In questi casi individuare la dose biologicamente efficace, che tenga conto anche della dose attiva nei Modelli Farmacodinamici (Pharmacodynamic Effective Dose, PED) e non solo i parametri tipici dello studio Tossicologico, NOAEL e MTD, è più utile ai fini della valutazione di sicurezza non clinica degli anticorpi monoclonali.

Le cause della grave reazione indotta da TGN 1412 andranno se possibile maggiormente approfondite, per cercare di trarre da questo incidente il maggior numero possibile di informazioni ed insegnamenti retrospettivi per una miglior valutazione di queste molecole e aiutare a prevenire situazioni simili in futuro. Andranno inoltre fatti tutti gli sforzi possibili volti ad evitare che a creare problemi di sicurezza relativi a questi prodotti sia la riluttanza, manifestata in molti casi dagli sponsor industriali e dalle autorità regolatorie, ad usare un corretto approccio "caso per caso" ragionando in termini di dosi biologiche e farmacodinamicamente attive piuttosto che di massime dosi tollerate o prive di effetti avversi, concetti che seppur usuali non sono applicabili in maniera standard alla translazione dai dati preclinici alla clinica per i prodotti biologici.

IL REACH

a cura di Federchimica

Introduzione al REACH

L'Unione Europea, con il Libro Bianco sulla "Strategia per una politica futura in materia di sostanze chimiche", pubblicato nel febbraio 2001, ha dato il via ad un progetto di rinnovamento sostanziale del contesto normativo comunitario in tema di sostanze chimiche.

In attuazione dei principi e delle idee contenute nel Libro Bianco, il 29 ottobre 2003, la Commissione Europea ha presentato la Proposta di Regolamento REACH (acronimo inglese di Registrazione, Valutazione, Autorizzazione di sostanze chimiche).

Scopo del REACH è avviare un sistema unico di Registrazione e di Valutazione delle circa 30 mila sostanze chimiche "esistenti" (ovvero quelle introdotte prima del settembre 1981) e "nuove" (introdotte dopo il settembre 1981).

Si tratta di una risistemazione di oltre 40 legislazioni attualmente in vigore, con un ampliamento di campo di applicazione di procedure, circa la produzione, l'importazione, la distribuzione e l'uso di sostanze chimiche, che solo in Italia coinvolgerà oltre 2.000 Imprese Chimiche e oltre 500.000 Imprese di trasformazione industriale.

Con il nuovo sistema, chi produce e chi importa una determinata sostanza, in quanto tale o incorporata in un preparato, in quantità uguale o superiore ad una tonnellata all'anno, avrà l'obbligo di registrarla presso l'Agenzia Europea delle Sostanze Chimiche.

Il nuovo Regolamento prevede infatti l'istituzione di un'Agenzia, con sede ad Helsinki, che avrà il compito di gestire gli aspetti tecnici, scientifici ed amministrativi del REACH e di armonizzarne le procedure a livello europeo.

La Registrazione comporta la redazione di:

- un Dossier Tecnico, nel quale sono fornite le informazioni relative alle proprietà intrinseche e agli usi delle sostanze (i dati richiesti saranno in proporzione ai volumi prodotti o importati);
- un Rapporto sulla Sicurezza Chimica, che riporta la valutazione del rischio delle sostanze chimiche.

Le Autorità degli Stati Membri, sotto il coordinamento dell'Agenzia, si occuperanno sia della Valutazione dei Dossier Tecnici, sia della Valutazione delle sostanze, con la facoltà di richiedere ulteriori informazioni, rispetto a quelle riportate nel Dossier Tecnico.

Le sostanze con particolari proprietà pericolose per la salute umana -i CMR (cancerogeni,

mutageni o tossici per la riproduzione) di categoria 1 e 2- o per l'ambiente -i PBT (persistenti, bioaccumulabili, tossici) e i vPvBs (molto persistenti, molto bioaccumulabili)- così come altre sostanze di "similar concern", quali ad esempio i modulatori endocrini, saranno soggette ad un regime di Autorizzazione.

Tale regime prevede che per ogni singolo uso, la produzione o importazione di queste sostanze siano preventivamente autorizzate.

Anche i Formulatori e gli Utilizzatori a Valle di sostanze chimiche saranno coinvolti nel REACH. Essi avranno infatti l'obbligo di instaurare uno stretto rapporto di comunicazione sia con i propri Fornitori che con i propri Clienti, al fine di assicurare un'informazione puntuale e completa sulle sostanze/preparati, lungo tutta la filiera.

L'evoluzione legislativa e il punto di vista dell'Industria

La proposta di Regolamento è attualmente al vaglio delle due Istituzioni Europee: Parlamento e Consiglio dei Ministri, secondo la "procedura di co-decisione", con l'obiettivo che sia licenziata alla fine del 2006 ed entri in vigore nella metà del 2007.

L'Industria condivide gli obiettivi di miglioramento per la salute e la sicurezza dell'uomo e per la protezione dell'ambiente che il REACH si prefigge e apprezza l'equilibrio finora raggiunto in seno alle Istituzioni Europee per snellire le procedure originariamente previste nella Proposta di Regolamento della Commissione Europea dell'ottobre 2003.

Sebbene siano stati apportati alcuni miglioramenti rispetto al testo della Commissione, rimangono ancora alcune perplessità sull'effettivo funzionamento delle procedure del REACH e sull'impatto che queste avranno sulle Imprese, in particolare sulle PMI.

Molto deve perciò essere ancora fatto per rendere il Regolamento applicabile e per difendere la competitività delle Imprese, pur nel rispetto dei principi ispiratori del REACH.

Tuttavia, alla luce di quanto stabilito in Prima Lettura, a livello di Parlamento e Consiglio, e più recentemente nella votazione in Commissione Ambiente, tenutasi lo scorso 10 ottobre, l'Industria sottolinea alcune criticità che necessitano di una adeguata risoluzione.

Ci riferiamo principalmente al tema dell'Autorizzazione, che suscita forti preoccupazioni nelle Imprese Chimiche.

Il Parlamento Europeo introduce de facto la Sostituzione obbligatoria delle sostanze soggette a tale procedura e per le quali non è possibile assicurare un adeguato controllo del rischio, senza tenere nella giusta considerazione che la Sostituzione con sostanze che tecnologicamente abbiano le stesse caratteristiche d'uso, non è sempre garanzia di sicurezza: spesso non si conoscono a fondo le proprietà delle sostanze alternative ed i rischi che esse comportano per la salute umana e per l'ambiente.

Più percorribile è invece la proposta del Consiglio, che prevede che l'Autorizzazione sia rilasciata qualora il rischio possa essere adeguatamente controllato, o in prevalenza di vantaggi socio-economici sui rischi connessi all'uso della sostanza e che non abbia validità temporale limitata a 5 anni, ma sia oggetto di una revisione, la cui durata deve essere stabilita caso per caso.

In relazione alla specificità del Sistema Industriale Nazionale, rappresentato principalmente da PMI, un "punto chiave" a tutela della competitività delle Imprese Italiane è l'accoglimento della cosiddetta proposta OSOR (One Substance, One Registration), che prevede l'obbligo di condivisione di tutti i dati richiesti per la Registrazione delle sostanze. La sua applicazione integrale consentirebbe da un lato di evitare una inutile duplicazione dei test da effettuare per la Registrazione delle sostanze, dall'altro di ripartire equamente i costi di Registrazione, in base al volumi di produzione/importazione.

L'Industria desidera infine ribadire l'importanza di valutare attentamente i risvolti, anche indiretti, del REACH su tutti i Settori utilizzatori di chemicals, dal momento che il nuovo Regolamento non riguarderà solo le sostanze in quanto tali, ma anche quelle contenute nei preparati e negli articoli.

É necessario che anche gli Importatori di articoli contenenti chemicals rispettino gli stessi standard richiesti ai produttori europei. Solo in questo modo, la competitività delle Imprese Manifatturiere sarà tutelata.

Altra questione che dovrà essere affrontata è quella relativa alle verifiche sull'importazione, in maniera tale da assicurarne la conformità alle regole vigenti in UE, attraverso l'implementazione di un sistema efficace e facilmente applicabile.

Convegno

OGM e biotecnologie: approccio di studio e metodi di valutazione

PROGRAMMA

Palermo, 16 gennaio 2007 – Palazzo Chiaramonte Steri

RAZIONALE

Il corso ha lo scopo di promuovere le conoscenze sulle basi scientifiche ed i contenuti tecnologici dell'ingegneria genetica, nonché puntualizzare il valore sociale ed economico dei prodotti delle Biotecnologie.

Il corso vuole, in particolare, focalizzare gli aspetti relativi ai metodi biotecnologici nello sviluppo di farmaci e nella produzione di organismi geneticamente modificati (OGM), tutto ciò nell'ambito di una corretta valutazione della sicurezza Tossicologica.

Si tratta di un evento innovativo che intende dare il giusto ed equilibrato ruolo alle Biotecnologie e promuovere una corretta formazione ed informazione sull'importanza strategica ed economica del settore sia per il progresso della ricerca nazionale e per la formazione universitaria, sia per la salute dell'uomo e la sicurezza degli alimenti e dell'ambiente.

9.15 – 9.30	Saluto ai partecipanti
MODERATORI:	Nicola Gebbia - Santo Caracappa
9.30 – 10.00	Inquadramento generale e problematiche Giorgio Cantelli Forti
10.00 – 10.30	Sicurezza dei farmaci da biotecnologie Patrizia Hrelia
10.30 – 11.30	Sicurezza degli alimenti da biotecnologie Corrado Galli Marina Marinovich
11.30 – 12.00	Coffee - break
MODERATORI:	Giacomo De Leo – Fabrizio Vitale
12.00 – 12.20	Proteomica e controllo di qualità degli alimenti Simona Fontana
12.20 – 12.40	Ingegneria di processo per le biotecnologie Alberto Brucato
12.40 – 13.00	Batteri ingegnerizzati per la produzione di antibiotici Anna Maria Puglia
13.00 – 13.20	Biomateriali e tecnologie per la rigenerazione di tessuti Vincenzo La Carruba
13.20 – 14.00	Discussione
14.00	Lunch
Per informazioni:	Società Italiana di Tossicologia – Viale Abruzzi 32 – 20131 Milano tel. 0229520311 – fax 0229520179 – e-mail sitox@comm2000.it; sitox@segr.it

EUROTOX 2008

Riportiamo una comunicazione pervenuta dal Vice-Presidente EUROTOX, Dr. Jyrki Liesivuori relativa al Congresso EUROTOX 2008.

Chi fosse interessato a sottoporre una proposta per il programma scientifico contatti la Segreteria SITOX per avere adeguate istruzioni ed inviare entro il 10 gennaio 2007 la documentazione.

SUBJECT: EUROTOX 2008 SCIENTIFIC PROGRAMME

Dear Colleagues,

This letter comes every year as certainly as Christmas hopefully also as much expectedly. It represents continuity in EUROTOX functions and on the development of a new-high quality event with members.

On behalf of the whole Scientific Programme Committee, I am glad to invite you to join in with your proposal(s) for EUROTOX 2008 (http://www.eurotox2008.org) that will be held in Greece from 28 September to 1 October 2008.

Again, your input is required; please suggest sensible topics in toxicology for symposia and workshops for the Scientific Programme. All other suggestions to improve coming congresses are highly appreciated.

While the Scientific Programme Committee is responsible for a final and relevant syllabus, it is very important that all the Individuals, National Societies of Toxicology and Affiliated members give their contribution. Only a common effort will guarantee quality and keep the Congress the main reference for the toxicology update worldwide.

We would like the congress to reflect recommendations from all the EUROTOX scientists interested in toxicology, so please provide your suggestions on a scientific topic, together with the organizer details, the recommended speakers and a brief presentation for the proposal.

We recommend considering Young Scientists (see www.eurotox.com) in your proposal as well; they are always one of our priorities; giving chances to lecture in symposia and/or workshops is still one of the key activities to develop professional and be more involved in the Societies life.

Tossicologi, se ci siete...
Marina Marinovich 1

Piano SITOX per l'aggiornamento continuo dei Tossicologi
Comitato SITOX per l'aggiornamento professionale dei Tossicologi 3

RENTIC
Registro Nazionale dei Tossicologi Italiani Certificati (Corrado Galli) 4

European Registered Toxicologists (ERT) 5

Studi Preclinici: metodologie e rilevanza per la sperimentazione sull'uomo
Claudio Bernardi e Marco Brughera 7

Aspetti di sicurezza nelle sperimentazioni con prodotti biologici
Annarita Meneguz 10

Il REACH
a cura di Federchimica 13

Convegno: OGM e biotecnologie: approccio di studio e metodi di valutazione 15

EUROTOX 2008 16

SITOX INFORMA

Periodico della Società Italiana di Tossicologia
Fondata nel 1967
Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.: 96330980580
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 3512 pag. 606 vol. II

Dir. Resp.: Patrizia Hrelia
Anno IX - N. 2
Dicembre 2006

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente:
Giorgio Cantelli Forti

Presidente-eletto
Marina Marinovich

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

Segretario: *Maria Enrica Fracasso*

Direttore Responsabile: Patrizia Hrelia

Comitato Editoriale: Carlo Locatelli, Annarita Meneguz, Marina Marinovich

Segreteria editoriale: Ida Ceserani

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

Sito Internet: http://www.sitox.org

Società Italiana di Tossicologia
Viale Abruzzi 32 - 20131 Milano

SITOX informa
Registrazione del Tribunale di Milano, N. 332 del 31.05.97