

## Cari soci

questo numero si apre con un grido di allarme, ironicamente rappresentato dal ruggito del topo di Enzo Chiesara, a denuncia del progetto di legge della Regione Lombardia che porterebbe al veto a qualsiasi utilizzo dell'animale da esperimento, sia a fini di ricerca che di allevamento.

La sperimentazione animale è una problematica che la nostra Società ha affrontato diverse volte, con l'obiettivo di un sempre pieno riconoscimento e di una rigorosa codifica e regolamentazione.

Per noi Ricercatori, le conseguenze dell'attuazione della legge sarebbero quantomeno disastrose.

Seguono gli ultimi aggiornamenti in campo biotec, visti attraverso l'occhio vigile e a volte sarcastico di Marco Pivato. Non mancano infine i report dei nostri preziosissimi inviati, che ci riportano due interessanti iniziative promosse dalla SITOX sul tema delle tossine algali e della tossicità di psicofarmaci e sostanze d'abuso.

Buona lettura.

**Patrizia Hrelia**

## Il ruggito del topo

**Enzo Chiesara**

*(Università degli Studi di Milano)*

Il progetto di Legge Regionale n. 0086 travalica nello spirito e nel dettato sia la Direttiva Europea 2010/63/UE sia il suo Recepimento da parte del Parlamento Italiano (Atti Parlamentari n. 4059-A/R, Art. 25) sia del Progetto di Legge a modifica del D.L.116/92, presentato dall'On. Schmidt e non tramutato in Legge per intervenuto cambio della Legislatura. Da segnalare che la proposta Schmidt era il frutto di due anni di un Tavolo di Lavoro al quale avevano partecipato Società Scientifiche, Società Protettrici degli Animali, Lega Antivivisezione e Farmindustria. In tutti e tre i documenti citati lo spirito era, non di legiferare su di una avventata e immotivata ricerca sperimentale sull'animale, ma di codificarla e regolamentarla con dei paletti etici e pratici e non di eliminarla data la necessaria utilizzazione in molte ricerche dell'omeostasi di un organismo in toto, sempre e comunque rispettando la dignità dell'animale e il suo benessere. In quest'ottica vanno i suggerimenti della Direttiva Comunitaria agli Stati Membri, in questa ottica va il Recepimento Legislativo del Parlamento Italiano

### Indice:

Cari soci - <i>P. Hrelia</i> .....	pag. 1
Il ruggito del topo - <i>E. Chiesara</i> .....	pag. 1
Alla Fondazione Diritti Genetici (FDG) di Capanna 20 milioni? Replicano le società scientifiche Il sostegno da Governo, Regioni, Comuni e privati - <i>M. Pivato</i> .....	pag. 2
Intossicazioni da biotossine algali - <i>A. Tubaro</i> .....	pag. 5
Tossicità da psicofarmaci e sostanze d'abuso: Nuovi scenari e problematiche emergenti <i>M. Mazzoleni, A. Giampreti, S. Vecchio</i> .....	pag. 7

e in questa ottica andava il Disegno di Legge proposto dall'On. Schmidt.

Non in questa ottica va invece la Proposta Regionale che aprioristicamente, con spunti emotivi e con una malinterpretata lettura delle note riguardanti l'inutilità della ricerca sperimentale, bandisce la ricerca sperimentale ed esclude, come pseudologico correlato, la presenza di Stabilimenti di Allevamento sul Territorio Regionale. Strutture queste ultime che sono rigidamente controllate e controllabili sia dal punto di vista organizzativo, sia dal punto di vista della correttezza e riproducibilità del dato scientifico, sia dal punto di vista del benessere dell'animale. Questa proposta, se accettata, renderebbe ancor più dipendente la Ricerca Lombarda ed anche Italiana da quella estera, perché, se in passato la sperimentazione sugli animali si è dimostrata utile, ancora oggi è impensabile parlare della sua totale eliminazione e della sua totale sostituzione dai tanto sopravvalutati Metodi Alternativi.

## **Alla Fondazione Diritti Genetici (FDG) di Capanna 20 milioni?**

**Replicano le società scientifiche. Il sostegno da Governo, Regioni, Comuni e privati.**

**Marco Pivato**  
(Università degli Studi di Bologna)

Roma. Il 25 gennaio Mario Capanna, presidente della Fondazione diritti genetici (Fdg) ha comunicato il lancio del Progetto GenEticaMente, un «progetto strategico di grande respiro che farà assumere all'Italia un ruolo d'avanguardia nel campo delle bioscienze, sia a livello europeo sia nei confronti dei Paesi della zona Sud e Est del Mediterraneo»<sup>1</sup>. La novità introdotta dal progetto di Capanna sarebbe l'utilizzo della tecnica Mas (Marker Assisted Selection), che individua in una pianta la sequenza genica associata a un carattere desiderato (maggiore produttività, resistenza ai parassiti, qualità nutritive) ed effettua incroci mirati affinché la sequenza genica in questione si fissi nella nuova varietà.

Nota 1-2-3-4:  
Adnkronos  
Adnkronos Salute,  
Roma 25-01-2011

## **«L'alternativa all'imbroglione degli Ogm»**

«Si tratta dell'alternativa all'imbroglione dell'Ogm»<sup>2</sup>, ha commentato in merito al progetto il presidente Capanna, giacché la pianta ottenuta con la selezione assistita da marcatori (Mas) non è un organismo geneticamente modificato, in quanto «le varietà prodotte non contengono frammenti di Dna estraneo alla specie cui appartengono»<sup>3</sup>. GenEticaMente è un'idea che piace, tanto da valere 20 milioni e piace a molti dal momento che la Fdg punta a raccogliere il capitale, in cinque anni, grazie alla firma di un protocollo d'intesa con i ministeri per i Beni Culturali, Istruzione, Università e Ricerca, Ambiente, Politiche Agricole, Sviluppo Economico, Affari Esteri, Politiche europee, la presidenza del Consiglio dei ministri, le Regioni Lazio e Puglia e il Comune di Roma. Vicini all'iniziativa anche il vicepremier Gianni Letta, Vincenzo Tassinari (presidente di Coop Italia), Nichi Vendola (presidente della Regione Puglia) ed Enzo Paliotta (sindaco di Ladispoli).

## **Ladispoli, baluardo della ricerca "bio"**

Quando si tenta di argomentare la nocività degli Ogm si ricorre spesso all'espressione «cibo Frankenstein», una grottesca analogia tra le biotecnologie e la «Creatura» della fantasia di Mary Shelley, ottenuta, nel romanzo, da arti e organi in prestito a cadaveri. Tuttavia mentre prima l'analogia era soltanto funzionale ad una sleale, emotiva comunicazione, questa volta, effettivamente, va ammesso che un po' di verità c'è: il Comune di Ladispoli (RM) ha messo a disposizione della Fdg il castello dei Monteroni, in comodato d'uso per venti anni. Così mentre l'ordinaria ricerca scientifica sugli Ogm prosegue nei laboratori quella «alternativa» ricomincia da un castello, proprio come fece il dottor Frankenstein: «Vogliamo fare di questo luogo un distretto della conoscenza - riporta Capanna - un'alta scuola di ricerche sulle biotecnologie, valorizzando al contempo il parco archeologico etrusco»<sup>4</sup>.

## **I biotecnologi italiani: distribuire i fondi con criteri oggettivi, meritocratici e trasparenti**

Alla conferenza stampa della Fdg di Mario Capanna fanno eco le agenzie di stampa, quindi i quotidiani e le società scientifiche. Il presidente dell'As-

sociazione Nazionale Biotecnologi Italiani, (ANBI) il dottor Simone Maccaferri, in una lettera aperta alle istituzioni, solleva le perplessità dei biotecnologi di fronte all'“accampata” politica e privata a fianco della Fondazione di Capanna. Inoltre nella nota, indirizzata anche al filosofo militante, Maccaferri rivendica l'autonomia del settore biotecnologico rispetto alle attività della Fdg che «non presenta al suo interno né competenza, né storia scientifica»<sup>5</sup>, segnalando che «la tecnologia Mas, proposta erroneamente dalla Fondazione Diritti Genetici come innovativa e contrapposta a quella che porta alla produzione di Ogm, risulta già applicata da anni con successo nel nostro paese da diverse decine di Università, Centri e Fondazioni di Ricerca con pubblicazioni scientifiche sulle più prestigiose riviste internazionali e il rilascio di nuove varietà di interesse agronomico» e che «la Fondazione di Mario Capanna non rientra tra questi»<sup>6</sup>.

### «Siete una lobby ideologica ultra-filo-Ogm»

Dal canto suo Mario Capanna fa notare che «La Fdg non ha mai “annunciato di avere raccolto 20 milioni di euro attraverso 7 ministeri e altre istituzioni statali”. Ha semplicemente comunicato che, per il progetto GenEticaMente, l'investimento previsto è di 20 milioni per il quinquennio 2011-15, somma da reperire da fonti private e pubbliche che lo condividano»<sup>7</sup>, pretendendo inoltre da parte di Maccaferri una lettera di scuse, salvo l'avvio di un'azione legale volta a querelare il presidente di ANBI. I toni di Capanna sono accesi, e sempre, anche laddove commenta l'intervento di Maccaferri, a suo dire tinto di «pressapochismo dilagante», evita - per sua stessa intenzione - di dialogare con il biotecnologo nel merito delle tecnologie Gm, giacché - citando Leonardo - «chi poco pensa, molto erra»<sup>8</sup>. Insomma, non ne vale nemmeno la pena, per Capanna, di parlare coi biotecnologi. Vale, anzi, che «se a sette giorni a partire da oggi - dunque entro il 9 febbraio - non arriveranno le Sue scuse formali, la Fdg adirà le vie legali, in sede civile e penale, per i reati derivanti dalle Sue infondatezze diffamatorie, anche verso tutti coloro che propaleranno la Sua risibile lettera»<sup>9</sup>. Il risentimento del filosofo militante, o meglio, la minaccia, firmata «con simpatia»<sup>10</sup> - o drastico

sarcasmo? Lo stesso che il presidente della Fdg riserva usualmente agli ospiti nelle sedi e nei salotti di dibattiti democratici sopra gli Ogm - muove ancora la penna di Maccaferri che risponde senza gettar benzina sul fuoco e ribadendo «quanto già sottolineato nella nostra lettera, ovvero che i fondi istituzionali e pubblici per la ricerca debbano essere distribuiti secondo criteri oggettivi, meritocratici e trasparenti»<sup>11</sup>.

### Can che abbaia...

Mentre le frecce di Capanna e del suo vice fiocinano la pazienza dell'ANBI, l'ANBI risponde con toni pacati, «attiva e positiva nel dialogo “scienza e società” anche sul tema delle biotecnologie in agricoltura»<sup>12</sup> infatti, «una delle caratteristiche fondamentali affinché esso [il dialogo tra scienza e società] sia proficuo è che parta da una reciproca disponibilità a comprendere le ragioni dell'altro»<sup>13</sup>. Ma senza indulgere, «per chiarire come sia ingiusto e pretestuoso [...] additare l'ANBI come appartenente ad una fantomatica lobby ultra-filo-ogm e, sulla base di tale teorema, esentarsi dall'entrare nel merito delle questioni da noi poste»<sup>14</sup>.

Questioni dalle quali, dopotutto, non ci si può esentare se si pretende contemporaneamente di avere ragione a ogni costo, come il tono di Capanna e colleghi lascia intendere alla “lobby ultra-filo-Ogm”. Così Maccaferri rilancia il confronto «in attesa, assieme alle altre società scientifiche, che entriate infine nel merito delle questioni poste, sulla natura del Protocollo di Intesa con i Ministeri e sulle fonti di finanziamento previste per “GenEticaMente”». L'Anbi non è da sola. Già il primo di febbraio aveva raccolto il sostegno della Federazione Italiana di Scienze della Vita (FISV) che «si associa alla protesta che sta montando nella comunità scientifica italiana». In particolare la FISV «esprime rammarico e preoccupazione [...] in quanto consapevole che la Fdg agisce al di fuori di qualunque sistema di valutazione scientifica e non presenta alcuna garanzia di competenza e qualificazione per portare avanti progetti scientifici d'avanguardia». Poi risponde per le rime: «La Federazione italiana di scienze della vita sollecita la Presidenza del Consiglio e tutte le istituzioni che hanno sponsorizzato la Fondazione diritti geneti-

*Nota 5-6:*

*Organismi politicamente modificati,*

*31 gennaio 2010.*

*S. Maccaferri.*

*Lettera aperta dell'Associazione Nazionale Biotecnologi Italiani, a nome dei professionisti delle biotecnologie italiane al Presidente del Consiglio dei Ministri*

*On.le Silvio Berlusconi, al Sottosegretario alla Presidenza del Consiglio*

*On.le Gianni Letta, ai Ministri Competenti*

*On.le Sandro Bondi, Maria Stella Gelmini, Stefania Prestigiacomo, Giancarlo Galan, Franco Frattini, Paolo Romani, Andrea Ronchi,*

*al Presidente del Comitato Nazionale di Biotecnologie, Biosicurezza e*

*Scienze della Vita*

*Prof. Leonardo Santi.*

*Nota 7-8-9-10:*

*Lettera del presidente Fdg Mario Capanna, 02-01-2011*

*Nota 11:*

*Lettera dell'Associazione al Presidente della Fondazione Diritti Genetici, Consiglio Direttivo Nazionale Anbi, 08-02-2011*

*Nota 12-13-14:*

*Lettera dell'Associazione al Presidente della Fondazione Diritti Genetici, Consiglio Direttivo Nazionale Anbi, aggiornata al 14-02-2011*

ci a sospendere qualsiasi elargizione di fondi che prescindano da un'attenta valutazione scientifica di esperti riconosciuti»<sup>15</sup>. Un appello forte dell'appoggio di tutte le maggiori società scientifiche italiane e che la Fdg ha ignorato.

### ...si prende i morsi

Come ci si poteva aspettare la vicenda ha sì eco sui giornali, e non semplicemente tra le colonne qualunque della cronaca ma anche sulla scrivania di comunicatori scientifici che sanno con chi hanno a che fare. Come il professor Gilberto Corbellini, ordinario de La Sapienza, storico della medicina, che replica rendendo pan per focaccia ma senza la maleducazione dell'interlocutore, il presidente Capanna, e con mezzi più efficaci: lasciare emergere da sole le contraddizioni. Infatti privatamente «ognuno è libero di investire i soldi come vuole - scrive Corbellini - ». E poi: «In realtà, è nata l'Anvur (l'Agenzia per la valutazione della ricerca) che dovrebbe accertare la qualità e la fattibilità dei progetti a cui sarà destinato denaro pubblico»<sup>16</sup>. Quindi: «Se qualcuno mi garantisce che anche per GenEticaMente varrà lo stesso criterio che vale per i finanziamenti pubblici alle università e agli Irccs, io mi tranquillizzo. Ma il vice-presidente [di Fdg] dice che le fonti pubbliche potranno dare soldi nella misura in cui "condividano i nostri progetti di ricerca"»<sup>17</sup>. E si chiede Corbellini: «Condividano come? Ideologicamente?»<sup>18</sup>.

Già perché forse l'idea di una "lobby ultra-filo-Ogm" è in realtà una proiezione identificativa - direbbe uno psicologo - di Capanna che inconsciamente sa di essere a capo di una "lobby ultra-anti-Ogm". Del resto «c'è un manipolo di cittadini, quasi tutti ricercatori o professori universitari, che nessuno paga per difendere gli Ogm, e che provano attraverso i pochi spazi disponibili a criticare una politica della ricerca agroalimentare delirante»<sup>19</sup>. E continua: «L'unica lobby è quella anti-ogm, guidata da Slow Food, Coldiretti, Coop, Barilla, etc., di cui la Fondazione è un mero pseudopodo propagandistico.

Di fronte all'abilità di questa lobby mi tolgo peraltro il cappello, perché come abili illusionisti stanno incantando un intero paese»<sup>20</sup>. Infine l'affondo:

«Constato una scarsa conoscenza di quello a cui serve e come si fa la Mas oggi. Per dirne una: lo sanno quelli della Fdg che all'avanguardia nel mondo, nell'uso della Mas, per la selezione delle varietà da ingegnerizzare geneticamente, c'è Monsanto? Uno solo dei loro sistemi robotizzati, ne hanno tre o quattro, per fare la Mas costa qualche decina di milioni di dollari. A me il progetto GenEticaMente continua a sembrare patetico»<sup>21</sup>.

### Appendice: Ogm a chi?

Rimaniamo nell'attesa della risposta di Mario Capanna alla proposta lanciata dalle maggiori società scientifiche italiane, Anbi in primis, di estendere un onesto dibattito pubblico sugli Ogm, scongiurando - chissà - i malumori paranoici delle immaginate "lobbies". Si potrebbe cominciare proprio dalla definizione di ciò di cui andiamo «propalando», per dirla con Capanna, giacché pare un punto poco chiaro. Mas, ingegneria genetica, accoppiamenti tra puro-sangue sono alcuni mezzi con cui si ottengono Ogm, fatto sta che sebbene la Fdg non rigetti il fine essa giustifica solo certi mezzi (Mas): quali siano leciti o meno, invero, l'ha stabilito un giudice molto "bio" per pace di Capanna, l'evoluzione delle specie. L'evoluzione che ha prodotto, non senza incrociare geni tra specie, proprio l'Homo Sapiens: «Non si è sottoposto a chissà quali bizzarri interventi di ingegneria genetica, ma ha incrociato il suo genoma lentamente, lungo la storia, con batteri, virus e microorganismi»<sup>22</sup> che hanno parassitato le cellule umane trasferendo geni. Per esempio: «Toni Gabaldón [...] del Centre for Genomic Regulation di Barcellona, attraverso analisi comparative ha derivato la composizione genetica e metabolica del free-living mitochondrial ancestor, ritrovando geni di questo ipotetico antenato nel nucleo delle cellule umane»<sup>23</sup>. Un indizio a supporto dell'ipotesi che la "centrale energetica" della cellula, il moderno mitocondrio, fosse anticamente un organismo con cui i nostri progenitori, unicellulari, instaurarono una sorta di simbiosi, allorché l'ossigeno liberato dalle prime alghe fotosintetiche diventò per free-living mitochondrial ancestor un comburente. In effetti, il Dna di tutti gli organismi cellulari ha un'origine chimerica, data dalla somma di Dna di diversa provenienza, come evidenziato nel detta-

#### Nota 15:

Lettera dell'Associazione al Presidente della Fondazione Diritti Genetici, Consiglio Direttivo Nazionale Anbi, aggiornata al 14-02-2011

#### Nota 16-17-18-19-20-21:

Quali criteri sui fondi a GenEticaMente? In Il sole24ore, G. Corbellini, 09-02-2011.

glio da studi su lieviti: «Studi sui lieviti - spiega Claudio Bandi, associato di parassitologia e malattie parassitarie all'Università degli Studi di Milano - riportano schemi grafici di un Dna a forma di torta, laddove ogni spicchio rappresenta la porzione acquisita da batteri e parassiti lungo la storia»<sup>24</sup>. E precisa: «Mentre negli insetti il trasferimento di geni da parassiti e simbionti è relativamente agevole e avviene tutt'ora, nell'uomo e in generale nei vertebrati questo fenomeno è più raro»<sup>25</sup>. Il trasferimento di geni tra specie, meccanismo fondamentale in tempi antichi per la strutturazione del moderno Dna umano, è oggi un fenomeno di scarso rilievo nei mammiferi. Non fosse così i comitati anti-Ogm avrebbero validi argomenti a sostenere certe fobie. «Tuttavia - conclude il parassitologo - considerata la sua storia evolutiva, possiamo comunque considerare l'Homo Sapiens come una vera e propria chimera»<sup>26</sup>. Insomma un Ogm. Chissà se questo lo sa Mario Capanna.

## **Intossicazioni da biotossine algali**

**IMOLA, 12 MARZO 2011**

**Aurelia Tubaro**  
(Università degli Studi di Trieste)

Il problema conseguente all'esposizione a biotossine algali continua ad assumere una considerevole rilevanza, non solo dal punto di vista igienico-sanitario, ma anche da quello economico. Infatti, oltre a possibili intossicazioni conseguenti all'ingestione di alimenti di origine marina contaminati da biotossine algali, si registra una diffusione di microalghe produttrici di tossine in nuove aree geografiche, probabilmente a seguito di cambiamenti climatici.

Nel 2010, anche in Piemonte ed in Val d'Aosta si sono verificati circa 300 casi di intossicazioni conseguenti al consumo di molluschi contaminati da tossine diarroiche, mentre emblematico è l'episodio del 2005 lungo il litorale di Genova, con circa 200 casi di "sindromi respiratorie" durante una proliferazione di alghe del genere *Ostreopsis*, tipiche dei mari tropicali. Sono questi gli aspetti

che hanno dato lo spunto per l'organizzazione del corso "Intossicazioni da Biotossine Algali", svoltosi il 12 marzo 2011 presso il Plesso Didattico di Palazzo Vespignani di Imola. L'evento, organizzato dalla Società Italiana di Tossicologia e patrocinato dalle Facoltà di Farmacia delle Università di Bologna e Trieste, accreditato al programma di Educazione Continua in Medicina (ECM) per medici, farmacisti, biologi, veterinari e chimici, è stato un'ottima occasione per inquadrare e migliorare le conoscenze multidisciplinari volte a prevenire i rischi da esposizione alle tossine algali.

A seguito di una breve introduzione da parte della Prof.ssa A. Tubaro (Trieste), durante la mattinata sono stati affrontati gli aspetti relativi all'intossicazione alimentare di tipo diarroico (Diarrhetic Shellfish Poisoning), frequentemente verificatasi in Italia, e da quella di tipo paralitico (Paralytic Shellfish Poisoning), vista la pericolosità di questa intossicazione, che può essere letale, e lo sporadico rilevamento di tossine PSP anche nei molluschi dei nostri mari.

Inoltre, sono stati affrontati i problemi sanitari attribuiti alle palitossine, che nei Paesi tropicali comprendono anche casi letali causati dall'ingestione di pesci e crostacei, ma che nel Mediterraneo sembrano rappresentati essenzialmente da sindromi respiratorie conseguenti all'esposizione per via inalatoria all'aerosol marino in concomitanza di proliferazioni di microalghe del genere *Ostreopsis*. Per ciascun tipo di intossicazione, sono state esaminati gli effetti tossici delle tossine coinvolte, gli aspetti diagnostici, terapeutici ed epidemiologici (Prof.ssa A. Tubaro, Trieste), considerando anche le alghe produttrici delle tossine e gli aspetti ecologici (Prof.ssa A. Penna, Urbino), le caratteristiche chimiche ed i metodi attualmente disponibili per il rilevamento delle biotossine in situazioni di monitoraggio nelle alghe produttrici e nei vettori (Prof.ssa P. Ciminiello, Napoli) ed i meccanismi alla base degli effetti tossici (Prof. G. P. Rossini, Modena). In questo modo, è stato possibile presentare un quadro completo ed aggiornato sulle problematiche affrontate, conside-

*Nota 22-23-24-25-26:  
Gli Ogm perfetti esistono:  
siamo noi Sapiens,  
in La Stampa,  
M. Pivato,  
23-02-2011.*

rando le esigenze che potevano essere richieste dalle diverse figure professionali che hanno partecipato al corso.

Nel pomeriggio si sono svolte due sessioni per approfondire, da un lato i risvolti clinici delle intossicazioni e dall'altro gli aspetti metodologici per il rilevamento delle alghe potenzialmente tossiche e delle tossine nei molluschi, considerando anche gli aspetti normativi a livello nazionale ed europeo. Ad aprire i lavori sui possibili risvolti clinici delle intossicazioni da biotossine algali, è stato il Dr. C. Locatelli (Pavia), con un intervento che inizialmente ha preso in esame le intossicazioni da ciguatossine riscontrate in turisti al ritorno delle vacanze da isole in cui c'è barriera corallina: l'inversione della sensibilità alla temperatura, l'alterata percezione gustativa e tattile, e l'intenso prurito sono solo alcuni dei sintomi registrati dopo l'ingestione di pesci contaminati, per alcuni dei quali è stata descritta una ricorrenza, anche dopo anni dal contatto con le tossine.

Passando all'Italia, un'ampia panoramica ha riguardato i casi d'intossicazione diarroica che nel 2010 hanno coinvolto più di 300 persone in Piemonte e Val d'Aosta: i vettori dell'intossicazione sono stati mitili provenienti dalle acque dell'Adriatico. La Dott.ssa R. Magliola (Torino) ha invece riportato come è stata gestita l'emergenza dalla Regione Piemonte, nei confronti di quella che è stata definita come Malattia Trasmessa da Alimenti (MTA), evidenziando l'importanza della Sorveglianza di Popolazione quale strumento per l'interpretazione delle informazioni e il loro utilizzo a scopo preventivo.

La Dott.ssa C. Maurella (Torino) ha poi analizzato nel dettaglio lo sviluppo del focolaio epidemico del settembre 2010 ed i criteri per la sua definizione. A completare il quadro della gestione dei casi d'intossicazioni diarroiche è stato l'intervento del Dott. M. Pesenti Campagnoni (Aosta) che, in virtù della sua esperienza come medico di pronto soccorso, ha esposto il problema dal punto di vista della gestione delle urgenze a livello ospedaliero. A chiudere la sessione è stato il Dott. C. Alicino (Genova), portavoce dell'esperienza dell'Ospedale

S. Martino di Genova nella gestione dei problemi sanitari derivanti dall'esposizione, per via inalatoria e cutanea, all'aerosol marino durante le proliferazioni di *Ostreopsis cf. ovata* nelle estati 2005 e 2006.

Nel corso della sessione dedicata al monitoraggio ed alla legislazione attualmente vigente, il Dott. R. Poletti (Cesenatico) si è soffermato sugli aspetti economici e legislativi, a livello nazionale ed europeo, relativi alla sicurezza alimentare dei molluschi eduli lamellibranchi ed ai requisiti per l'allevamento, la raccolta e la commercializzazione. Considerando i pochi dati tossicologici attualmente disponibili per i vari tipi di tossine e la saltuarietà del consumo di molluschi, è stato ribadito che il parametro adatto per la valutazione del rischio sia la determinazione della dose acuta di riferimento (ARfD), da cui ricavare il tenore massimo dei diversi tipi di biotossine ammissibile nei molluschi. In base a tali considerazioni sono state esaminate le informazioni riportate dall'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) sui diversi tipi di biotossine algali.

La Prof.ssa P. Ciminiello (Napoli) invece, riportando le caratteristiche dei metodi analitici per il dosaggio delle biotossine nei prodotti ittici, ha messo in evidenza i pregi ed i difetti dei metodi biologici e chimici attualmente disponibili. In particolare, sono stati sottolineati i vantaggi dei metodi basati sulla cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa, grazie ai quali sono stati anche individuati nuovi analoghi della palitossina nei mari italiani. Il Prof. G. P. Rossini (Modena) ha invece riportato le caratteristiche dei metodi funzionali, basati sul meccanismo d'azione delle tossine, rispetto a quelli chimici e al saggio biologico nel topo, poco specifico e con problemi etici. La sessione è proseguita con l'intervento della Prof.ssa A. Penna (Urbino) che ha descritto le strategie per prevenire i rischi derivanti dalla proliferazione delle alghe tossiche, come i sistemi di monitoraggio, basati anche su tecniche molecolari innovative (PCR) per il rilevamento di microalghe prima della loro proliferazione, e lo sviluppo di adeguati modelli previsionali sulla comparsa di specie algali potenzialmente tossiche.

Dai lavori, oltre ad aver inquadrato le conoscenze aggiornate sulla problematiche delle biotossine algali, è emersa l'importanza della comunicazione ai cittadini e alle istituzioni, dove operano diverse tipologie di professionisti coinvolti nella valutazione e nella gestione dei rischi derivanti dall'esposizione umana a tali tossine, al fine di prevenire ulteriori casi di intossicazione sul territorio italiano.

## **Tossicità da psicofarmaci e sostanze d'abuso: Nuovi scenari e problematiche emergenti**

**Marta Mazzoleni, Andrea Giampreti,  
Sarah Vecchio**

*Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica,  
(IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri e  
Università degli Studi di Pavia)*

Recenti dati epidemiologici indicano un costante incremento della prescrizione di psicofarmaci sul territorio italiano, tendenza che può essere in parte spiegata dall'immissione sul mercato di molecole di nuova generazione dotate di minori effetti collaterali rispetto ai vecchi antidepressivi, dall'estensione delle indicazioni anche a patologie non strettamente psichiatriche, come la terapia del dolore, e forse dalla minor stigmatizzazione da parte della popolazione di patologie quali ansia e depressione. Secondo il rapporto OsMed sull'utilizzo dei farmaci in Italia relativo ai primi 9 mesi dello scorso anno, i farmaci del Sistema Nervoso Centrale si collocano al terzo posto sul totale della spesa territoriale con 18 euro pro capite e un costante aumento delle prescrizioni (+4,3%). Gli antidepressivi che agiscono inibendo selettivamente il reuptake della serotonina (SSRI) rappresentano il sottogruppo a maggior prescrizione, che mostra un incremento sia di quantità prescritte (+2,6%), sia di spesa (+2,3%). L'escitalopram ad esempio compare al 20° posto fra i primi trenta principi attivi per spesa territoriale.

Se l'incremento della prescrizione e dell'acquisto di psicofarmaci tramite le comuni reti di vendita

rappresenta una tendenza che può essere studiata e monitorizzata tramite le indagini epidemiologiche standard, più complesso è il controllo sulle cosiddette "farmacie on line", siti web che si sono diffusi negli ultimi anni e all'interno dei quali è possibile acquistare molecole appartenenti a classi farmacologiche diverse in assenza di qualsiasi prescrizione medica. La normativa italiana ad oggi vieta di fatto tale tipo di vendita, ma non impedisce tuttavia ai potenziali acquirenti di rivolgersi a queste farmacie in rete non autorizzate e pericolose. Molto si sta facendo per arginare il fenomeno: le attività dell'AIFA sul tema si concentrano sullo studio di Internet come strumento di diffusione di farmaci contraffatti mediante il campionamento da siti sospetti, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e il Comando Carabinieri per la Tutela della Salute - NAS. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha condotto due ulteriori approfondimenti in fase pilota: una caratterizzazione dell'offerta disponibile in rete (farmacie illegali), finalizzata a stilare e rendere pubblica una "black list" delle false farmacie dedite alla truffa e un primo approccio ai social network sportivi, dietro i quali si potrebbero nascondere rivenditori minori o farmacie responsabili della diffusione di farmaci dopanti contraffatti.

Anche la commercializzazione di sostanze illecite ha fatto registrare negli ultimi anni un sempre più marcato spostamento dell'offerta attraverso Internet, in aggiunta allo sviluppo di specifici forum, blog e social network dove circolano informazioni e consigli circa il consumo e l'acquisto di sostanze, sia direttamente in rete che presso negozi specializzati e conosciuti come "smart shops". Il fenomeno infatti è andato accentuandosi soprattutto in seguito alla crescente disponibilità sul mercato delle cosiddette "smart drugs" o droghe furbe, perché in grado di produrre effetti simili a quelli delle sostanze illecite, ma tuttavia legali in quanto non inserite nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e spesso non rintracciabili dalle comuni indagini di laboratorio. Esempi ne sono la *Salvia divinorum* e la Hawaiian Baby Woodrose, descritte come sostanze che inducono effetti allucinogeni simili a quelli dell'LSD, o il Kratom che viene descritto quale sostituto degli oppiacei. L'emergere sul mer-

cato di un numero sempre maggiore di sostanze contenenti principi attivi non noti o responsabili di effetti imprevedibili sulla salute umana, pone gli operatori delle strutture sanitarie a rischio di trovarsi di fronte a pazienti con sintomi anomali e di difficile riconoscimento, con il risultato di ritardare la diagnosi e la cura dei pazienti stessi.

Con l'intento di affrontare tali problematiche emergenti, si è svolto a Pavia il 12 aprile scorso un incontro dal titolo "Tossicità acuta da psicofarmaci e sostanze d'abuso", organizzato da SITOX in collaborazione con il Centro Antiveneni - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica dell'IRC-CS Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia e con l'Università degli Studi di Pavia. L'evento, svoltosi nell'ambito delle attività didattiche delle scuole di Specializzazione in Tossicologia Medica e in Psichiatria e patrocinato dall'Istituto Universitario degli Studi Superiori (IUSS) e dall'Academy of Emergency Medicine and Care (AceMc), ha visto la partecipazione di più di 100 iscritti tra medici, farmacisti, biologi, chimici e studenti della facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Pavia.

La ricerca scientifica negli ultimi anni si è sempre più indirizzata verso la personalizzazione della terapia farmacologica, in merito a tipologia e posologia della molecola scelta, sulla base di fattori legati al principio attivo (assorbimento, distribuzione, attività di induzione o inibizione enzimatica) e al paziente stesso (assetto enzimatico e relativa capacità di metabolizzare le molecole). In questo ambito il Prof. Luigi Manzo (Direttore della Scuola di Specializzazione in Tossicologia Medica dell'Università degli Studi di Pavia) ha aperto l'incontro affrontando i molteplici aspetti che intervengono, sul piano farmacocinetico e farmacodinamico, nel modificare la risposta individuale di ogni singolo paziente alla terapia con psicofarmaci. È stato approfondito l'aspetto inerente l'utilizzo di "biomarker" in grado di comprendere e, quando possibile, valutare in termini predittivi la risposta individuale alla terapia. In particolare è stata valutata l'applicabilità clinica di test capaci di studiare le varianti delle isoforme 2D6 e 2C19 del citocromo P450 che rendono i soggetti classificabili in lenti, intermedi, normali o ultra-rapidi metaboliz-

zatori per una data molecola. Mentre i primi sono esposti ad un rischio maggiore di sviluppare effetti avversi a causa della ridotta capacità di eliminare il farmaco, gli ultimi possono richiedere dosi più elevate.

Ulteriori modificazioni cinetiche e dinamiche intervengono inoltre in caso di sovradosaggio e intossicazione acuta da psicofarmaci, a causa della saturazione delle vie enzimatiche responsabili del metabolismo, dei siti di legame, dei recettori e dei trasportatori e delle alterazioni indotte dagli effetti farmacologici stessi sulle condizioni del paziente che possono modificare le caratteristiche farmacodinamiche della molecola assunta. Un esempio è rappresentato dagli antidepressivi triciclici, basi deboli che a dosi terapeutiche vengono rapidamente assorbite e subiscono un importante effetto di primo passaggio epatico che ne riduce la biodisponibilità. A dosi tossiche, l'aumento della quota ionizzata a livello gastrico e il manifestarsi dell'effetto anticolinergico ne rallentano la velocità di assorbimento. Inoltre la saturazione delle vie metaboliche epatiche riduce in proporzione l'effetto di primo passaggio aumentando la biodisponibilità. In sintesi, come spesso accade, la tossicocinetica differisce dalla farmacocinetica.

Proprio in merito alle manifestazioni acute delle intossicazioni da psicofarmaci, Valeria Petrolini (Centro Antiveneni di Pavia) ha fornito una panoramica relativa alla tossicità acuta di antidepressivi triciclici, SSRI, neurolettici tipici e atipici, analizzando inoltre le tematiche inerenti la gestione in urgenza delle manifestazioni neurotossiche e cardiotoxiche indotte in overdose e soffermandosi in particolare su indicazioni cliniche ed efficacia terapeutica del bicarbonato di sodio nel trattamento delle manifestazioni cardiotoxiche. A prescindere dalle differenze tra le singole molecole, i neuropsicofarmaci esercitano la loro tossicità sul sistema cardiovascolare tramite alterazione del sistema autonomico (inibizione del reuptake dei neurotrasmettitori e dei recettori muscarinici), dell'omeostasi ionica a livello cardiaco (mediante blocco dei canali del sodio e del potassio e conseguente allungamento della fase 0 del potenziale d'azione e del tempo di ripolarizzazione) e della



vasoregolazione (inibizione dei recettori alfa1). Gli equivalenti a livello elettrocardiografico vanno dalla tachicardia all'allungamento dell'intervallo QT, predittivi per insorgenza di aritmie. Il razionale dell'utilizzo del bicarbonato di sodio si baserebbe sia su un meccanismo pH-dipendente (aumento della quota non ionizzata del farmaco, meno capace di bloccare i canali del sodio, dissociazione più rapida dai siti di legame e aumento della liposolubilità) che su un meccanismo sodio-dipendente (aumento della capacità del sodio di passare attraverso il canale).

Altre molecole prese in considerazione durante l'incontro sono state l'acido valproico e i sali di litio. In merito al primo, Andrea Giampreti (Centro Antiveleni di Pavia) ha illustrato i complessi meccanismi cellulari e metabolici che sottendono l'intossicazione acuta e che hanno consentito di comprendere il razionale, le indicazioni e l'efficacia della terapia antidotica con L-carnitina in caso di intossicazione acuta. Elisabetta Coralli (CPS di Legnano) e Davide Lonati (Centro Antiveleni di Pavia) hanno poi portato l'uditorio a confrontarsi con la pratica clinica e i nuovi approcci possibili alla terapia farmacologica con psicofarmaci, presentando un interessante caso clinico inerente le problematiche connesse all'utilizzo del litio in terapia cronica e approfondendo le procedure diagnostiche e terapeutiche nella gestione di intossicazioni acute nei pazienti in terapia cronica.

A fronte di una molecola nota come quella del litio, anche se ancora capace di porre interrogativi gestionali, Gabriele Colombini (Scuola di Specializzazione in Psichiatria dell'Università di Pavia) ha presentato due nuove opzioni terapeutiche di recente introduzione in campo psichiatrico: l'antidepressivo Agomelatina e l'antipsicotico atipico Ziprasidone, chiarendone efficacia ed effetti avversi. In particolare l'agomelatina sembra rispondere ad alcuni degli "unmet needs" dei pazienti in terapia antidepressiva: la latenza di risposta che può arrivare fino a tre settimane, la percentuale di risposta che si ferma al 55-70% dei casi al primo trattamento antidepressivo, la presenza di casi re-

frattari che tendono a non rispondere e la comparsa di effetti collaterali quali disfunzioni sessuali e incremento ponderale. L'agomelatina, un agonista dei recettori melatoninergici ed antagonista dei recettori serotoninergici tipo 5-HT<sub>2C</sub>, è in grado di indurre un aumento del rilascio di noradrenalina e dopamina soprattutto a livello della corteccia frontale ed è dotata di un effetto melatoninergico responsabile di un miglioramento soggettivo della qualità del sonno e di una migliore sincronizzazione del ritmo sonno-veglia, già dalla prima settim-

**CORSO ECM,  
Fisciano (SA)  
22 giugno 2011**

**BTOX  
Corso Base di  
Tossicologia Clinica:  
la presa in carico del  
paziente intossicato**

**Crediti ECM: n. 10,5**

**SEDE:  
Facoltà di Farmacia  
Università degli  
Studi di Salerno**

**Via Ponte Don Melillo,  
in variante 11/C - Fisciano - (SA)**

**CORSO Ecm  
PROSSIMO APPUNTAMENTO**

na di terapia.

Il mondo della terapia con psicofarmaci e quello dell'abuso di sostanze presentano diversi punti di contatto.

Basta pensare alla problematica sempre più attuale della doppia diagnosi o alla necessità di trattamento delle sequele psicotiche dell'abuso di sostanze, temi presentati da Paola Sciarini del Dipartimento di Salute Mentale dell'Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza e da Maurizio

Coppola del Dipartimento delle Dipendenze dell'ASL 2 di Cuneo.

La doppia diagnosi è definita come comorbidità tra un disturbo mentale e un disturbo da uso di sostanze, in un quadro dove la patologia mentale può rappresentare un fattore di rischio per l'utilizzo di sostanze d'abuso, insorgere come conseguenza di tale uso o modificare il decorso e la risposta al trattamento della dipendenza. Nel disturbo psichiatrico primario, le sostanze d'abuso possono essere utilizzate in regime di automedicazione per alleviare la sofferenza psicologica o assunte in un quadro di disforia pre esistente, che rende i soggetti inclini all'uso di sostanze psicoattive. Nel disturbo psichiatrico secondario invece, è l'utilizzo delle sostanze d'abuso a scatenare l'insorgenza di disturbi psicotici, sia durante la fase di intossicazione che di astinenza. Si stima ad esempio che gli abusatori di cannabis siano esposti ad un rischio life-time di sviluppare sintomi psicotici maggiore del 40-200% rispetto ai controlli. I nuovi scenari di abuso intervengono inoltre a modificare anche questi aspetti: ad esempio, mentre il cannabidiolo, naturalmente presente nelle comuni preparazioni di cannabis, è dotato di effetto neuroprotettivo e antipsicotico, i nuovi cannabinoidi sintetici, conosciuti come composti JW e appartenenti alla classe delle smart drugs, ne sono privi mentre contengono derivati cicloesilfenolici tra 3 e 100 volte più potenti del THC, esponendo il paziente ad un rischio maggiore di tossicità acuta e di insorgenza di disturbi psicotici.

Nel corso dell'incontro Carlo Locatelli (Centro Antiveleni di Pavia) ha quindi illustrato l'attività del Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida per le Droghe - National Early Warning System (N.E.W.S.), attivato a partire dal 2008 dal Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri. Il sistema è finalizzato, da un lato, ad individuare precocemente i fenomeni potenzialmente pericolosi per la salute pubblica correlati alla comparsa di nuove droghe e di nuove modalità di consumo sul territorio; dall'altro, ad attivare segnalazioni di allerta che tempestivamente coinvolgano le strutture deputate alla tutela e alla promozione della salute e responsabili della even-

**Corso Ecm**  
PROSSIMO APPUNTAMENTO

**CORSO ECM,  
Milano,  
21 Settembre 2011  
Nanoparticelle e  
Nanotossicologia:  
dalle problematiche  
ambientali a nuove  
medicines**

**Crediti ECM: n. 5**

**SEDE:  
Dipartimento di Scienze  
Farmacologiche  
Aula D o C  
Via Balzaretti 9 - Milano**

tuale attivazione di adeguate misure in risposta alle emergenze segnalate. All'interno di questo sistema il Centro Antiveleni di Pavia si occupa della rilevazione delle intossicazioni da sostanze d'abuso, con particolare riferimento a quelle da sostanze "nuove o emergenti", attraverso un network di servizi per le urgenze-emergenze sanitarie. L'obiettivo è di creare una rete dei servizi d'urgenza rappresentativi del Sistema Sanitario Nazionale attraverso la quale recuperare informazioni utili al Sistema di Allerta, in termini di sostanze consumate, sintomatologie correlate e interventi apportati. Grazie al monitoraggio effettuato costantemente dagli operatori del Sistema di Allerta, nel corso del 2010 si è giunti ad esempio alla tabellazione di due cannabinoidi sintetici di recente sintesi e di un'altra pericolosa sostanza: JWH-018 (noto come N-joy), JWH-073 (comunemente chiamato Spice) e mefedrone. In particolare le prime due sono miscele vegetali acquistabili on line o presso gli smart shops tramite una copertura commerciale che ne prevede la vendita formalmente come "profumatori ambientali", "incensi" o "concimi per piante". Vengono invece prevalentemente fumati, assunti per via respiratoria o ingeriti, con gravi danni per la salute. Queste sostanze sono state responsabili di numerosi casi di intossicazione acuta sul territorio italiano. Casi analoghi sono stati riportati anche per altre sostanze acquistate in rete, tra cui il mefedrone, che nel Regno Unito è già stato correlato al decesso di oltre 20 soggetti. La complessità del fenomeno delle nuove droghe e della commercializzazione in rete e la rapidità con cui esso si muove rappresenta una vera e propria sfida per le politiche antidroga ed i sistemi di controllo del traffico e dello spaccio. L'apertura e la chiusura dei siti che vendono sostanze sono estremamente rapide, i percorsi di vendita dei prodotti sono difficilmente tracciabili e la rilevazione delle aziende che concretamente producono le sostanze e/o le mettono in commercio risulta alquanto difficoltosa. L'attenzione del Dipartimento Politiche Antidroga e del Ministero della Salute nei confronti delle smart drugs è già viva da qualche anno. Fino a poco tempo fa, tuttavia, sussisteva la difficoltà di individuare rapidamente i principi attivi contenuti nelle smart drugs, nonché di inseguire tempestivamente questi ultimi all'interno delle

Tabelle previste dal Testo Unico sulle Tossicodipendenze. Grazie all'attività del Sistema Nazionale di Allerta Precoce è stato possibile individuare nuove modalità operative che hanno consentito di ridurre al minimo le tempistiche necessarie e di rendere perseguibili in breve tempo le attività commerciali che vendono tali prodotti. Gli effetti dannosi che queste sostanze possono provocare all'organismo non sono infatti più trascurabili né ignorabili. È quindi dovere delle istituzioni e dei centri collaborativi procedere affinché la vendita

**CORSO ECM,  
Pavia,  
29-30 settembre 2011  
Antidotes in Depth 2011:  
Clinical Toxicology,  
Substances of Abuse  
and Chemical  
Emergencies  
Continuing Education  
Course in Clinical  
Toxicology**

**Crediti ECM 29 settembre: n. 6**

**Crediti ECM 30 settembre: n. 6**

**SEDE:  
Centro Congressi  
Istituto Scientifico di Pavia  
IRCCS Fondazione  
Salvatore Maugeri  
Via Maugeri 10 - Pavia**

**CORSO Ecm  
PROSSIMO APPUNTAMENTO**

di smart drugs venga arginata e rendere consapevoli i consumatori dei rischi che esse rappresentano per la loro salute.

Anche dal punto di vista clinico, la grande variabilità di sostanze immesse nel mercato illecito si traduce in una crescente complessità diagnostico-terapeutica che caratterizza tali quadri di intossicazione: il riconoscimento e il corretto trattamento richiedono infatti interventi rapidi e mirati e conoscenze fisiopatologiche specifiche. Pietro Papa (Laboratorio di Tossicologia Analitica, IRC-CS Policlinico San Matteo di Pavia) ha affrontato e approfondito il ruolo del laboratorio specialistico di tossicologia, la cui funzione risulta essenziale nel supportare la complessa diagnosi delle intossicazioni acute da psicofarmaci e soprattutto da nuove sostanze d'abuso, sia in termini di principi attivi che di sostanze contaminanti e adulteranti, responsabili di un'ulteriore complessità dei quadri clinici osservabili in urgenza.

Carlo Fraticelli (Dipartimento di Salute Mentale,

Ospedale Sant'Anna di Como) ha concluso l'incarico analizzando temi complessi quali l'individuazione di percorsi e spazi di cura adeguati per le condizioni psichiatriche acute correlate ad abuso di sostanze. Nei servizi di emergenza, il rischio di violenza nei pazienti con abuso di sostanze e disturbo psicotico è infatti aumentato di circa 4 volte. I primi obiettivi dell'intervento devono consistere nel creare una situazione di adeguata protezione del paziente, nel ridurre l'angoscia e quindi l'agitazione, nel ridurre al minimo i comportamenti pericolosi, nell'indurre il livello di sedazione adatto alla gestione della situazione in atto e nel prevenire o ridurre gli effetti collaterali delle terapie utilizzate. Fondamentale appare quindi la stretta collaborazione tra competenze differenti, quali quelle del medico dell'urgenza, del medico psichiatra e dello specialista tossicologo.

## **SITOX INFORMA** - Periodico della Società Italiana di Tossicologia Fondata nel 1967

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

Anno XIV n. 1 - Giugno 2011

Direttore Responsabile Patrizia Hrelia

Comitato Editoriale: Gioacchino Calapai, Maura Lodovici, Emanuela Testai, Aurelia Tubaro  
Segreteria Editoriale: Ida Ceserani

### **CONSIGLIO DIRETTIVO**

Presidente: Marina Marinovich

Presidente eletto: Carlo Locatelli

Consiglieri: Gioacchino Calapai, Corrado Galli, Patrizia Hrelia, Maura Lodovici, Emanuela Testai, Aurelia Tubaro

Segretario: Giuseppe Malinverno

Past President: Giorgio Cantelli Forti

Segreteria Organizzativa: Viale Abruzzi, 32- 20131 Milano - Tel 02-29520311- Fax 02-29520179 - E-mail: [sitox@comm2000.it](mailto:sitox@comm2000.it) - Sito Internet: <http://www.sitox.org>

Impaginazione e stampa: RB stampa e grafica - Torino

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

Tariffa Associazioni senza Fini di Lucro: "Poste italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento Postale D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n 46) Art. 1, comma 2 e 3

CB-NO/TORINO - ANNO 2010 N 1

Abilitazione n CB-NO02 15/2010 del 02/02/2010