

# Quaderni

della **SIF**

Periodico della Società Italiana di Farmacologia - fondata nel 1939 - ANNO I n. 4 - Dicembre 2005

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

## Il farmacologo clinico tra ricerca, economia ed etica

Francesco Storace, Ministro della Salute

Il progresso scientifico è strettamente connesso allo sviluppo di due fondamentali elementi quali ricerca e innovazione. È l'evoluzione delle conoscenze che ha portato ad un notevole incremento degli standards scientifici in medicina e alla scoperta di nuovi farmaci con enormi ricadute sul miglioramento della salute e della qualità di vita dei malati.

È, dunque, del tutto evidente che la farmacologia, quale scienza che studia i farmaci, le variazioni da essi indotte nell'organismo vivente e i meccanismi con cui tali variazioni hanno luogo, non può non avere, accanto alla indiscutibile rilevanza scientifica ed accademica, un ruolo preminente nelle molteplici attività che i privati e la pubblica amministrazione pongono in essere per rendere disponibili medicinali in grado di apportare effetti benefici alla collettività.

Se, infatti, diamo un rapido sguardo alla normativa che, in ambito comunitario come a

livello nazionale, disciplina le varie fasi della "vita" di un farmaco industriale, ci rendiamo subito conto come l'intervento del farmacologo, e, in particolare, del farmacologo clinico venga continuamente evocato.

Nella nuova definizione di "medicinale" contenuta nella direttiva 2004/27/CE è per la prima volta posto in evidenza, anche "formalmente", che l'attività farmacologica è un carattere distintivo del medicinale. Le ragioni che hanno portato alla nuova definizione - che ricomprende nella nozione di medicinale "ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come aventi proprietà curative o profilattiche delle malattie umane" o "ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica" - sono, come chiaramente indicato dalla direttiva, dovute al fatto che la

comparsa di nuove terapie e il crescente numero di prodotti detti "di frontiera" tra il settore

*Continua a pag. 2*

<b>Il farmacologo clinico tra ricerca, economia ed etica</b> <i>F. Storace</i>	1
<b>I "Quaderni della SIF" e il nostro primo compleanno</b> <i>F. Franconi</i>	3
<b>Rimonabant: dal laboratorio alla clinica</b> <i>M.A.M. Carai e G.L. Gessa</i>	4
<b>Farmaci e biologia, insieme contro le tossicodipendenze</b> <i>P. Romualdi</i>	10
<b>SIF - Farindustria: 2° incontro con gli studenti</b> <i>A. Concas</i>	11
<b>Pharmacological Research fra consensi e novità</b> <i>F. Battaini, I. Ceserani e F. Visioli</i>	12
<b>Dottorandi in Farmacologia e Scienze Affini</b> <i>G. Sgaragli e M. Frosini</i>	13
<b>Programmi e proposte dalla sezione di Farmacologia Clinica</b> <i>G.P. Velo e A. Filippelli</i>	14
<b>Le Università informano Istituzione di Masters</b> <i>G.U. Berti</i>	15

dei medicinali e altri settori hanno reso opportuno specificare il tipo di azione che il medicinale può esercitare sulle funzioni fisiologiche.

L'intervento del farmacologo, pertanto, è prezioso anche per chiarire, in caso di dubbio, se si è in presenza di un prodotto disciplinato dalla normativa sui medicinali o, invece, di un diverso prodotto, ricadente sotto altra e – generalmente – meno rigorosa disciplina.

Ben più noto ed evidente, almeno per gli addetti ai lavori è, poi, il ruolo che il farmacologo clinico è chiamato a svolgere nella fase di ricerca che precede l'immissione di un farmaco sul mercato, assicurando la valutazione del meccanismo di azione e l'individuazione di dosaggi efficaci e dei corretti intervalli terapeutici tramite prove di farmacodinamica e di farmaceutica, preliminari alla sperimentazione clinica di fase III. Di particolare rilievo è anche la funzione che il farmacologo clinico può svolgere all'interno dei comitati etici per una corretta valutazione di un protocollo di sperimentazione clinica.

Ma non basta: nelle fasi attinenti al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale (A.I.C.), l'esperto di farmacologia clinica può dare un apporto fondamentale all'autorità competente (oggi individuata nell'Agenzia italiana del farmaco) nel dirimere le questioni, spesso assai delicate, concernenti la verifica dell'esistenza dei presupposti che danno diritto alla utilizzazione, da parte di un richiedente l'A.I.C., dei dati contenuti in un dossier di registrazione depositato da un terzo.

Inoltre, dopo l'introduzione di un farmaco nella pratica clinica, il farmacologo clinico può espletare il proprio ruolo anche nello studio e nella valutazione delle reazioni correlate all'uso di farmaci, specie se competente anche in statistica, contribuendo alla gestione delle manifestazioni morbose correlate al farmaco e alla valutazione del rapporto rischio/beneficio della terapia.

Se si considera che sulla base della valutazione dei dati di farmacovigilanza sono assunte decisioni che possono risultare fondamentali per un'efficace tutela della salute pubblica (ma che, se errate, possono comportare l'iniqua vanificazione di ingenti investimenti industriali), si coglie subito l'assoluta rilevanza del ruolo del farmacologo anche in questo ambito.

Non possiamo, poi, di certo trascurare il significato dell'incidenza delle valutazioni di tipo farmacologico sui meccanismi (che la limitatezza delle risorse disponibili tende a rendere più sofisticati e complessi) di individuazione dei farmaci che possono essere erogati a carico del Servizio Sanitario Nazionale. La valutazione della presenza o meno, in un farmaco di nuova autorizzazione, di quel "vantaggio terapeutico aggiuntivo" su cui oggi si basa, ai sensi dell'articolo 48 del decreto-legge istitutivo dell'AIFA, una parte rilevante delle modalità di "gestione" del prontuario terapeutico, richiede necessariamente anche il sapiente apporto di un farmacologo. È ancora a tale figura professionale che occorre fare necessario riferimento ai fini dell'individuazione e dell'aggiornamento delle confezioni ottimali per l'inizio e il mantenimento delle terapie contro le patologie croniche median-

te farmaci a carico del S.S.N.

Ma, oggi, il farmacologo clinico assume un ruolo specifico anche negli studi di farmacoeconomia. I Paesi industrializzati, per mantenere la spesa del proprio sistema sanitario nell'ambito delle risorse finanziarie disponibili, ritengono in genere importante proporsi delle priorità anche nelle scelte dei trattamenti farmacoterapeutici.

La farmacologia si interessa a questi aspetti e studia criteri per la valutazione del costo di un trattamento terapeutico, correlando in una visione generale l'efficacia e la sicurezza nel rapporto costo/efficacia, costo/utilità e costo/beneficio. Il valore di un farmaco è ormai chiaramente legato anche al rapporto costo/beneficio, come si evince dall'articolo 48 del decreto-legge 269/2003 che affida all'AIFA il compito di provvedere annualmente, o semestralmente nel caso di sfondamenti del tetto di spesa, a "redigere l'elenco dei farmaci rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale sulla base dei criteri di costo e di efficacia in modo da assicurare, su base annua, il rispetto dei livelli di spesa programmata".

Il farmacologo ha, dunque, oggi un nuovo compito, quello di contribuire, con studi ed osservazioni di farmacoeconomia, a scelte di grande rilevanza, anche sotto il profilo etico: il giudizio sul rapporto costo/efficacia di un determinato trattamento può costituire il presupposto per il giusto soddisfacimento di esigenze terapeutiche di una vasta platea di malati, ma, se non effettuato correttamente, può portare anche ad una iniqua esclusione da ogni beneficio di intere categorie di assistiti.

# *I “Quaderni della SIF” e il nostro primo compleanno*

*Prof. Flavia Franconi*

I Quaderni della SIF con questo numero compiono un anno e dalle segnalazioni giunte dai soci e anche da altri lettori e lettrici siamo in grado di affermare che la nuova veste è stata accolta favorevolmente dal pubblico.

Al di là della veste grafica, il primo anno di vita del nostro giornale è stato caratterizzato dal dibattito su due grandi temi che coinvolgono una gran parte della nostra vita professionale e precisamente “La ricerca Farmacologica in Italia” e “Il ruolo del Farmacologo”.

La ricerca è stata affrontata sentendo il Presidente della Conferenza dei Rettori: Prof. Piero Tosi ed il Presidente dell’AIFA: Dr.ssa Antonella Cinque, mentre sul secondo e proprio nello scorso numero ha preso la parola il Prof. Silvio Garattini (Direttore dell’Istituto Mario Negri e Presidente della Sezione Ricerca e Sviluppo dell’AIFA).

In questo numero, troverete invece un articolo del Ministro della Salute: Francesco Storace che esplicita il suo pensiero sul ruolo del farmacologo riconoscendo la peculiarità di questa professione sia in campo preclinico che clinico e la sua importanza nella medicina moderna.

Per motivi di tempi editoriali non è stato possibile far leggere

ai soci della Sezione di Farmacologia Clinica l’articolo del Ministro, ma il comitato di redazione sarà lieto di pubblicare sul prossimo numero il loro pensiero su il Farmacologo Clinico e Società. L’invito è esteso a tutti i soci che desiderano portare il loro contributo su questo argomento. Ovviamente dopo le parole del Ministro Storace sull’importanza del farmacologo nasce spontanea la domanda sul come e perché il farmacologo non ha un proprio ruolo nel sistema sanitario nazionale.

L’introduzione in clinica di farmaci veramente innovativi è un evento relativamente poco frequente pertanto, con piacere, è stato pubblicato l’articolo inviato dal Prof. Gian Luigi Gessa e dal suo allievo Dr. Mauro Carai sul rimonabant, farmaco che sarà utilizzato in una delle pandemie del terzo millennio: l’obesità.

Segue poi il resoconto sul convegno monotematico “Neurofarmacologia e neurobiologia delle dipendenze” tenutosi a Bologna dove sono stati dibattuti gli effetti dei cannabinoidi, degli oppiacei ecc.

Nell’articolo dedicato a Pharmacological Research è evidente il costante incremento positivo dell’impact factor che si accompagna con la crescita dei manoscritti sottomessi per la pubbli-

cazione.

Quindi, come non ringraziare, ancora una volta, i Proff. Rodolfo Paoletti, Fiorenzo Battaini e Francesco Visioli per il salto di qualità che hanno fatto fare a Pharmacological Research col loro costante ed intelligente lavoro.

Infine, la Prof. Alessandra Concas ci racconta il 2° Incontro SIF-Farindustria sulle possibilità di lavoro offerte dall’industria farmaceutica ai laureati in materie scientifiche. Vorrei aggiungere, essendo stata presente, che la manifestazione cagliaritano ha avuto un enorme successo di pubblico con più di 400 presenze.

Come sempre l’ormai tradizionale incontro dei dottorandi (9° Seminario Nazionale per Dottorandi in Farmacologia e Scienze Affini-Siena 2005) ha avuto un grande successo. Infatti, numerosissimi giovani hanno partecipato all’evento presentando il proprio lavoro scientifico che si è rivelato di alta qualità.

L’interesse che la Società Italiana di Farmacologia ha verso i giovani si è nuovamente concretizzato con l’istituzione di premi per i dottorandi ed ulteriormente è evidenziato dall’alto numero di Masters di primo e secondo livello organizzati in varie Università italiane.

# Rimonabant: dal laboratorio alla clinica

Dr. Mauro AM Carai e Prof. Gian Luigi Gessa

La *Cannabis sativa* L. è stata usata per molti secoli a scopo terapeutico e voluttuario. L'identificazione del  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo, avvenuta nel 1964, ha fornito un modello molecolare a partire dal quale sono stati derivati degli analoghi strutturali. Gli studi condotti, negli ultimi quindici anni, hanno portato alla scoperta del sistema endocannabinoide dei mammiferi. Di esso fanno parte due recettori: denominati CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, cinque ligandi endogeni di derivazione lipidica (i cosiddetti endocannabinoidi) ed enzimi implicati nella sintesi ed inattivazione di tali ligandi (Drysdale and Platt, 2003; Iversen, 2003; Di Marzo et al., 2004). I recettori cannabinoidi di tipo CB<sub>1</sub> sono espressi principalmente in aree cerebrali: corteccia, ippocampo, gangli della base e cervelletto. Essi sono presenti anche in periferia: vescica, occhio, intestino, fegato, muscolo e tessuto adiposo contengono una significativa presenza di recettori cannabinoidi CB<sub>1</sub>. I recettori cannabinoidi CB<sub>2</sub> hanno una distribuzione eminentemente periferica: timo, tonsille, midollo osseo, milza, pancreas, terminazioni nervose periferiche, cellule della microglia, cellule di gliomi e di tumori della pelle. Possibili applicazioni terapeutiche che coinvolgono i recettori CB<sub>2</sub> non sono attualmente delineate con sufficiente chiarezza, ma si ipotizza, che esse potrebbero essere in relazione al trattamento di disturbi neurodegenerativi ed immunitari.

Gli antagonisti dei recettori CB<sub>1</sub> sono attualmente proposti per il trattamento di: obesità, alcolismo, tabagismo, dipendenza da eroina; patologie che coinvolgono il sistema nervoso centrale, quali disturbi cognitivi, depressione, morbo di Parkinson, schizofrenia; infine

patologie legate a funzioni periferiche: disfunzione erettile, cirrosi epatica, asma, osteoporosi, ileo paralitico (Lange e Kruse, 2004).

Tra gli antagonisti selettivi del recettore CB<sub>1</sub> il prototipo ed il meglio caratterizzato ad oggi, anche nell'uomo, è il rimonabant [(N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-pirazol-carbossamide)] conosciuto anche come SR141716 o Acomplia™. Esso è stato sintetizzato e identificato dai ricercatori di Sanofi-Synthélabo nel 1994 ed è un potente e selettivo ligando dei recettori CB<sub>1</sub>, attivo anche oralmente. Il rimonabant ha la capacità di prevenire differenti effetti, sia in vivo che in vitro, mediati dai recettori cannabinoidi CB<sub>1</sub>, queste proprietà ne hanno consentito la caratterizzazione come antagonista di questi recettori (Rinaldi-Carmona et al., 1994). In un secondo tempo è stato suggerito che esso possa agire come agonista inverso dei recettori CB<sub>1</sub>, in virtù del fatto che esso mostra di avere sulla trasduzione intracellulare mediata da questi recettori, effetti che sono opposti a quelli prodotti dagli agonisti CB<sub>1</sub> e quindi non attribuibili ad un mero blocco recettoriale (Bouaboula et al., 1997).

## Rimonabant, assunzione di cibo e obesità

Un consistente numero di studi indica che il rimonabant riduce l'assunzione di cibo ed il peso corporeo negli animali di laboratorio. Trattamenti con una durata variabile tra 2 e 10 settimane consecutive, hanno mostrato che il rimonabant può indurre una marcata riduzione dell'assunzione di cibo e del peso corporeo, in ratti normopesi o in ratti resi obesi tramite

selezione genetica o per mezzo di diete ad alto contenuto energetico (Colombo et al., 1998a; Bensaid et al., 2003; Vickers et al., 2003). Effetti simili, su assunzione di cibo e su peso corporeo, sono stati evidenziati anche in topi trattati con rimonabant (Ravinet Trillou et al., 2003; Poirier et al., 2005). L'efficacia del rimonabant in questo ambito sperimentale, si mantiene anche quando esso è impiegato nel corso di trattamenti prolungati: ratti geneticamente obesi del ceppo Zucker sono stati trattati con rimonabant (2,5 e 10 mg/kg, per via intraperitoneale) una volta al giorno, per 14 giorni, di seguito il trattamento è stato sospeso per 28 giorni, infine i ratti sono stati sottoposti ad un secondo trattamento con rimonabant durato 7 giorni, condotto con le stesse modalità del primo. Nel corso del primo periodo di trattamento, i ratti per effetto del rimonabant hanno assunto meno cibo e hanno acquistato peso, per effetto della crescita, in misura minore rispetto al gruppo di controllo (-14%). Dopo l'interruzione della somministrazione del farmaco i ratti, cui era stato somministrato il rimonabant, hanno assunto più cibo rispetto a quelli del gruppo di controllo ed il loro peso corporeo è rientrato nella norma. Il secondo trattamento, effettuato dopo il periodo di interruzione, ha mostrato che il rimonabant è in grado di produrre effetti di uguale entità, sull'assunzione di cibo e sul peso degli animali (-18%, rispetto al gruppo di controllo), anche quando viene utilizzato per trattamenti ripetuti (Colombo et al., 1998a; Vickers et al., 2003; Carai et al., 2005).

L'azione anoressigena si è mantenuta anche quando è stato somministrato acutamente a ratti che avevano accesso al cibo solo per

un'ora al giorno, questo dato è indicativo di un effetto che si mantiene anche in presenza di una decisa propensione ad alimentarsi, indotta nell'animale dal relativamente lungo intervallo di tempo in cui è privato del cibo (Rowland et al., 2001; Gomez et al., 2002). L'utilizzo di modelli operanti, nei quali ratti ottengono il cibo solo eseguendo compiti complessi, quali ad esempio la pressione di una leva, ha consentito di ricavare informazioni su come il rimonabant influisca su comportamenti legati all'assunzione di cibo. Diversi studi, condotti in tali condizioni, hanno indicato che il rimonabant (somministrato per via intraperitoneale alle dosi di 1-3 mg/kg) ha indotto una riduzione della quantità di "lavoro" che i ratti compiono sulle leve delle gabbie operanti, diminuendo, di conseguenza, la quantità di cibo che essi hanno ottenuto durante una sessione.

Va notato che l'attività locomotoria registrata contemporaneamente, non ha mostrato variazioni che potessero essere attribuite al rimonabant, ciò indica una specificità dell'effetto sulla motivazione ad assumere il cibo. Per ragioni intrinseche alla metodica, anche in questo caso i ratti avevano accesso al cibo solo durante la permanenza nella gabbia operante, per cui l'effetto del rimonabant doveva anche sormontare una decisa spinta dell'animale ad alimentarsi (Freedland et al., 2000; McLaughlin et al., 2003; De Vry et al., 2004).

Un aspetto considerato dalle ricerche, ha riguardato la possibilità che gli antagonisti del recettore CB<sub>1</sub> possano influenzare, nell'animale di laboratorio, in modo differente l'assunzione di cibi dal gusto differente. Quando si è confrontata l'azione del rimonabant (0,1-3 mg/kg, per via intragastrica) in ratti che avevano a disposizione una normale dieta di laboratorio rispetto ad altri per i quali erano disponibili diete dal gusto dolce (per la presenza di saccarosio) si è osservato che era, selettivamente, ridotta l'assunzione del cibo dal gusto dolce. Alla stessa indicazione

è giunta una sperimentazione, condotta utilizzando primati della specie *Callithrix jacchus*, il rimonabant (1-3 mg/kg, i.p.) ha ridotto l'assunzione di un cibo dolce, a base di latte, zucchero e cereali, mentre non ha modificato la quantità di dieta normale che i primati hanno mangiato nel corso dello studio (Arnone et al., 1997; Simiand et al., 1998). Allo stesso modo, quando dei ratti che hanno avuto accesso ad una soluzione di saccarosio al 10%, dopo essere stati trattati con rimonabant (1-3 mg/kg, i.p.), hanno perso interesse per il liquido dolce, essi infatti hanno ridotto il numero di leccate sul *dispenser* del liquido dolce ed il tempo dedicato all'assunzione di questo (Higgs et al., 2003).

Questi effetti appaiono legati alla diversa palatabilità dei cibi e suggerirebbero un controllo del sistema cannabinoide endogeno sull'integrazione tra sensazioni gustative ed appetito. Tuttavia non c'è una definitiva conferma di ciò. Altri autori confrontando l'effetto del rimonabant sull'assunzione di diversi tipi di cibo (ad alto contenuto di carboidrati o di grassi, rispetto alla dieta standard) non hanno rilevato alcuna diminuzione selettiva della preferenza per un dato tipo di cibo (McLaughlin et al., 2003; Verty et al., 2004).

Se all'insieme dei risultati sperimentali, si sommano i dati clinici sull'azione dei derivati della *Cannabis sativa L.* (Tart, 1970; Foltin et al., 1986; Harrold e Williams, 2003) e quelli relativi al comportamento alimentare di topi privi del recettore cannabinoide CB<sub>1</sub> (Di Marzo et al., 2001), si può affermare che esiste un chiaro coinvolgimento del sistema cannabinoide endogeno, tramite il recettore cannabinoide CB<sub>1</sub>, nella regolazione di circuiti neuronali preposti al controllo omeostatico dell'appetito e del peso corporeo.

Questa affermazione va intesa in modo esteso, dato che le attuali evidenze suggeriscono la possibilità che siano implicate anche regolazioni di tipo metabolico. Sin dalle prime esperienze col rimona-

bant è stato osservato che, per quanto riguarda l'effetto anoressizzante, si manifesta una rapida tolleranza (Colombo et al., 1998a; Bensaid et al., 2003; Ravinet Trilou et al., 2003; Vickers et al., 2003; Carai et al., 2005; Poirier et al., 2005), anche alle dosi più alte utilizzate (10 mg/kg, i.p.), il fenomeno sembra comparire più rapidamente nei ratti normopesi rispetto a quelli obesi (Colombo et al., 1998a; Vickers et al., 2003; Carai et al., 2005).

Tuttavia, se si guarda all'effetto del rimonabant sul peso corporeo, nel corso degli stessi studi, si nota che per questa azione non si osserva un parallelo sviluppo di tolleranza. Di conseguenza, nonostante la rapida scomparsa dell'effetto anoressizzante, il peso corporeo degli animali trattati con rimonabant tende a mantenersi costantemente inferiore, rispetto a quello degli animali di controllo, anche quando le quantità di cibo assunte sono tornate allo stesso livello di quelle assunte da questi ultimi ed anche in presenza di diete ad alto contenuto energetico (Colombo et al., 1998a; Bensaid et al., 2003; Vickers et al., 2003; Poirier et al., 2005). Su queste basi era stato ipotizzato che una qualche forma di dispendio energetico, dovuta all'azione del rimonabant, contribuisse a questo effetto. Successive ricerche hanno fornito dati a sostegno di questa ipotesi, dimostrando che trattamenti, cronici o acuti, con rimonabant (10 mg/kg, i.p.) attivano la termogenesi in topi obesi (Liu et al., 2005). Diverse evidenze indicano che in adipociti di ratto e di topo sono presenti recettori cannabinoidi CB<sub>1</sub>, altre ricerche hanno recentemente suggerito la possibilità che gli antagonisti cannabinoidi CB<sub>1</sub> agiscano sui metabolismi dei lipidi e dei glucidi.

Ad esempio, il rimonabant incrementa l'ingresso del glucosio nel muscolo scheletrico isolato di topo. La ripetuta somministrazione di rimonabant induce, in ratti obesi del tipo Zucker (10 mg/kg, i.p.) e in topi resi obesi con una dieta ad alto contenuto lipidico (10

mg/kg, p.o.), un'aumentata espressione della proteina plasmatica detta adiponectin (nota anche come Acrp 30) che è secreta dal tessuto adiposo ed ha effetti quali (a) stimolare l'ossidazione degli acidi grassi liberi, (b) ridurre la glicemia, (c) ridurre l'insulinemia e (d) ridurre il peso corporeo (Bensaid et al., 2003; Jbilo et al., 2005; Liu et al., 2005; Poirier et al., 2005).

Sulla base delle conoscenze relative all'azione degli antagonisti del recettore CB<sub>1</sub> sono stati avviati studi clinici, su larga scala, multicentrici, in doppio cieco. L'insieme di queste ricerche di cui si ha notizia, ascrivibili a Sanofi-Aventis sono denominate: RIO (Rimonabant In Obesity), RIO-Lipids, RIO-Diabetes e STRATUS (STudies with Rimonabant And Tabacco USE), si stima che per esse siano stati arruolati circa 7000 pazienti, complessivamente. Attualmente sono stati divulgati i risultati, ad un anno dall'inizio, di RIO-Europe e RIO-Lipids (Van Gaal et al., 2005; Després et al 2005).

Le indagini cliniche hanno coinvolto un campione iniziale di circa 2500 pazienti, selezionati in base all'indice di massa corporea (compreso tra 27 e 40) associato, eventualmente, ad altre condizioni quali dislipidemie, ipertensione o entrambe. Il rimonabant è stato assunto per via orale alle dosi di 5 e 20 mg al giorno (in unica somministrazione), al trattamento farmacologico è stata affiancata una dieta ipocalorica, che prevedeva un deficit di 600 kcal al giorno, rispetto alla quantità teorica necessaria al mantenimento del peso del paziente, al momento dell'ingresso nello studio.

I risultati dello studio di Van Gaal e coll. (2005), condotto su 1503 pazienti, mostrano che il trattamento con rimonabant porta ad una significativa perdita di peso (-1,8, -3,4, -6,6 kg nei pazienti che assumevano il placebo, 5 o 20 mg di rimonabant, rispettivamente). Il rimonabant ha inoltre prodotto una significativa riduzione della circonferenza vita (considerata un

indice di rischio cardiovascolare). Il trattamento con la dose più alta di rimonabant (20 mg) è associato anche a: (a) un significativo incremento dei livelli del colesterolo HDL (high density lipoprotein) plasmatici, (b) una significativa riduzione della trigliceridemia, (c) una significativa riduzione della glicemia e dell'insulinemia a digiuno e (d) una significativa riduzione dei livelli plasmatici di insulina durante un test di tolleranza orale al glucosio.

Risultati assai simili sono riportati nello studio di Després e coll., condotto su 1036 pazienti. Si registra una significativa diminuzione del peso corporeo (-1,5, -3,1 e -6,9 kg nei pazienti che assumevano il placebo, 5 o 20 mg di rimonabant, rispettivamente). In confronto al solo placebo il rimonabant ha mostrato di produrre altri effetti quali, (a) riduzione della circonferenza vita, (b) aumento del colesterolo HDL plasmatico, (c) abbassamento della trigliceridemia, (d) riduzione dell'insulinemia a digiuno, riduzione dei livelli plasmatici del glucosio e di insulina durante un test di tolleranza orale al glucosio, (e) aumento dei livelli plasmatici di adiponectina e (f) diminuzione dei livelli plasmatici di leptina.

I due studi, Van Gaal et coll. (2005) e Després et coll. (2005) non differiscono in termini di incidenza di pazienti che hanno abbandonato la sperimentazione e forniscono altre informazioni, indicando, per la prima volta, quali effetti collaterali si manifestano nel corso di un trattamento con rimonabant e per estensione con un antagonista cannabinoidi CB<sub>1</sub>, nell'uomo. Molti degli effetti avversi riportati dai pazienti (quali nasofaringite, mal di testa, influenza, infezioni, artralgia) sono comuni a tutti i trattamenti, placebo incluso. Nei pazienti che hanno assunto la dose di 20 mg di rimonabant, si rilevano con più frequenza, rispetto a quelli trattati col placebo, effetti quali vertigini, nausea, diarrea ed ansia.

I risultati degli studi clinici sembrano estendere all'uomo l'importan-

za del sistema endocannabinoidi nei meccanismi di controllo dell'assunzione di cibo e del peso corporeo. Un sempre maggior numero di persone nei paesi sviluppati presenta patologie poste in relazione anche a sovrappeso ed obesità, mentre rimane non semplice il raggiungimento di stabili comportamenti alimentari adeguati che, di per sé, rappresenterebbero la soluzione a molti problemi di salute. Di conseguenza esiste un'aspettativa di trattamenti al riguardo. Gli antagonisti del recettore CB<sub>1</sub> sembrano candidarsi per essere utilizzati a questo scopo. Diverse società farmaceutiche stanno attivamente sviluppando farmaci di questa classe, negli ultimi 5 anni sono stati pubblicati almeno un centinaio di brevetti relativi ad applicazioni terapeutiche di antagonisti cannabinoidi CB<sub>1</sub>, vi è motivo di pensare che questo sia solo l'inizio. Tra agli analoghi del rimonabant che si trovano attualmente almeno in fase clinica I di sviluppo vi sono CP-945,598 della Pfizer e SR 147778 di Sanofi-Aventis (Rinaldi-Carmona et al., 2004; Gessa et al., 2005; www.pfizer.com, 20 settembre 2005).

### **Rimonabant e sostanze d'abuso**

I progressi che hanno riguardato la farmacologia degli antagonisti del recettore CB<sub>1</sub> hanno, negli ultimi anni, posto in evidenza come il rimonabant, agisca in modelli animali correlabili ai comportamenti umani legati all'assunzione di sostanze d'abuso. Essi includono: la autosomministrazione endovenosa od orale delle sostanze, il *reinstatement*, modello animale del *craving*, lo scatenarsi del desiderio irrefrenabile che conduce alla ricaduta e CPP (*conditioned place preference*), quest'ultimo è un saggio che consente di valutare le eventuali proprietà gratificanti di una data sostanza psicoattiva.

Si è così potuto stabilire che il rimonabant (0,3-1 mg/kg per via intravenosa) è in grado di diminui-

re la quantità di nicotina che un ratto si autosomministra. L'azione del rimonabant appare specifica sul comportamento mirato ad ottenere la nicotina, dato che non risulta diminuito il numero di pressioni esercitate, dal ratto, sulla leva inattiva, (indicativo, questo ultimo, dell'attività generale dell'animale). In modo analogo nel ratto, in un modello di ricaduta, il rimonabant (0,3-1mg/kg, i.p.) previene il manifestarsi del desiderio di nicotina in animali che ne sono deprivati dopo un lungo periodo di libero accesso ad essa (Cohen et al., 2002; Cohen et al., 2004).

Sulla base dei dati della sperimentazione preclinica, sono stati avviati *trials* clinici, multicentrici, in doppio cieco, di confronto col placebo (www.sanofi-synthelabo.us), per la valutazione dell'efficacia del rimonabant nella disassuefazione dal fumo di sigaretta (studio STRATUS), nel quale risultano inclusi 787 fumatori (con una media pari a 23 sigarette al giorno).

Ad oggi non sono stati ancora pubblicati i risultati, è auspicabile che una valutazione, per quanto riguarda l'uso del rimonabant nel trattamento della dipendenza da nicotina nell'uomo, sia presto disponibile. Un possibile motivo di interesse, sul tema degli antagonisti del recettore cannabinoide CB<sub>1</sub> e cessazione dal fumo di sigaretta, è dato dalla suggestione che tali farmaci possano contrastare l'aumento di peso corporeo, che è riportato essere uno dei principali motivi per i quali i fumatori abituali sono restii a tentare di smettere di fumare (Ussher et al., 2003; Filozof et al., 2004; Yun et al., 2005).

In animali di laboratorio, appartenenti a ceppi geneticamente selezionati, che assumono, in libera scelta con l'acqua, quantità di alcol farmacologicamente attive, la somministrazione acuta di rimonabant (0,3-10 mg/kg, i.p.) provoca una diminuzione della assunzione volontaria di alcol. Questo è stato dimostrato in diversi modelli animali di alcolismo, quali i topi del

ceppo C57BL/6J (Arnone et al., 1997), i ratti *Sardinian alcohol-preferring* (sP) (Colombo et al., 1998b), i ratti alcol-preferenti della linea P (Bell et al., 2004) e ratti Wistar, non preferenti l'alcol ma in cui il consumo di questo ultimo era stato opportunamente indotto (Lallemand et al., 2001).

L'utilizzo di ratti alcol preferenti, geneticamente selezionati per loro preferenza per l'alcol, ha mostrato che, inoltre, il rimonabant (0,3-3 mg/kg i.p.; b.i.d.) è in grado di impedire in questi animali l'instaurarsi dell'abitudine di assumere alcol, quando viene somministrato poco prima del primo incontro di questi animali con l'alcol, prevenendo la cosiddetta fase di acquisizione del *alcohol drinking behavior*. Questa azione è condivisa da altri antagonisti del recettore CB<sub>1</sub> come l'SR 147778 (Serra et al., 2001; Bell et al., 2004; Gessa et al., 2005). Il rimonabant è in grado anche di prevenire quel fenomeno definito ADE (*Alcohol Deprivation Effect*) che sembra rappresentare un modello di ricaduta che l'alcolista sperimenta dopo una fase, più o meno lunga, di astinenza dall'alcol. (Serra et al., 2002; Bell et al., 2004).

Gli animali di laboratorio, sono disposti a eseguire dei compiti, negli apparati operanti, per ottenere del cibo, qualcosa che certamente è loro indispensabile per vivere. Anche l'alcol è in grado di motivare un ratto a compiere un lavoro, nelle opportune condizioni impara, per ottenerlo, a premere delle leve, eseguendo compiti di una certa complessità. Questo è possibile con ratti di ceppo comune (Gallate e McGregor, 1999; Freedland et al., 2001) e con ratti alcol-preferenti, nei quali è stato utilizzato il modello detto *extinction responding*. In breve, durante la prima fase il ratto impara a procurarsi l'alcol eseguendo un dato compito, nella seconda fase all'esecuzione del compito non segue più la ricompensa sotto forma di alcol e l'animale ripeterà i gesti soliti più o meno a lungo a seconda di quanto l'alcol è per lui importante

(Colombo et al., 2004). In questi studi il rimonabant risulta attivo (0,3-3 mg/kg, i.p.) nel contrastare le proprietà motivazionali dell'alcol. La stessa azione sembra essere esercitata anche dall'antagonista SR 147778, somministrato in dosi uguali (0,3-3 mg/kg i.p.). Va notato che studi di *conditioned taste aversion* hanno indicato che il meccanismo della sua azione, non sembra quello di determinare avversione per l'alcol, che induca l'animale di laboratorio a non assumere l'alcol (Gessa et al., 2005). I dati illustrati suggeriscono che rimonabant e congeneri agendo sul sistema cannabinoide endogeno, interferiscano con meccanismi che determinano l'assunzione di alcol in modelli animali di differenti fasi dell'alcolismo umano, esistono quindi i presupposti per indagare possibili applicazioni terapeutiche del rimonabant nei disturbi legati all'abuso di alcol.

Alcune delle proprietà del rimonabant, viste per nicotina e alcol, sono state studiate anche in modelli animali correlati ad altre sostanze d'abuso: cannabinoidi, naturali e di sintesi, oppioidi, cocaina.

Il rimonabant riduce nella scimmia e nel ratto le proprietà di rinforzo positivo di  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo e di agonisti cannabinoide sintetici, CP 55,940 e WIN 55,212-2 (Tanda et al., 2000; Braida et al., 2001; Fattore et al., 2001; Spano et al., 2004).

In roditori che hanno appreso a somministrarsi, attraverso procedure operanti, eroina o morfina, rispettivamente, il rimonabant induce una marcata riduzione dell'assunzione di queste sostanze d'abuso (Katz, 1989; Caine et al., 1993; Braida et al., 2001; Navarro et al., 2001; De Vries et al., 2003; Navarro et al., 2004). Così come a dosi comprese tra 0,3-3 mg/kg (i.p.) previene la comparsa del fenomeno detto *reinstatement*, nell'animale di laboratorio. A questo fine il comportamento degli animali viene condizionato e studiato in tre fasi distinte. Nella

prima, gli animali, apprendono a somministrarsi, in una gabbia operante, una sostanza d'abuso ad esempio l'eroina (De Vries et al., 2003; Fattore et al., 2005), a questa fase ne segue una seconda in cui l'eroina non è più disponibile: nonostante preme le leve come ha appreso, non ottiene più la sostanza, a questo punto smetterà di cercarla, il comportamento si estingue. Probabilmente l'animale non dimentica l'eroina. Stimoli di diversa natura, una piccola dose di eroina, stimoli ambientali (visivi od olfattori) legati alla fase in cui la sostanza d'abuso era disponibile, o anche l'esposizione dell'animale ad uno stress, sono sufficienti per produrre il *reinstatement*, fase nella quale il ratto sperimenta il desiderio irrefrenabile di ottenere di nuovo l'eroina e, di conseguenza, il ratto riprende a svolgere i compiti che nella prima fase gli consentivano di autosomministrarsi la sostanza. Farmaci in grado di prevenire il fenomeno del *reinstatement* nell'animale di laboratorio, possono essere utili anche nell'uomo per prevenire il fenomeno della ricaduta (Katz and Higgins, 2003; Shaham et al., 2003).

Sostanze che producono effetti gratificanti sono studiate anche con la procedura definita *conditioned place preference* (CPP). L'animale è condizionato alternando sessioni sperimentali in cui, ricevuta la sostanza in studio, viene posto in un dato ambiente, e sessioni durante le quali riceve il solo veicolo ed è posto in un altro ambiente, diverso dal primo. I due ambienti sono facilmente riconoscibili dall'animale e comunicanti tra loro. L'animale, quando ne avrà la possibilità, tenderà a stare nel compartimento dove ha sperimentato gli effetti gratificanti di una sostanza d'abuso (Carr et al., 1989; Tzschentke, 1998). Il rimonabant sembra interferire con la percezione degli stimoli gratificanti di sostanze d'abuso, in diverse specie di roditori, infatti esso modifica l'instaurarsi della CPP indotta da morfina, quando viene sommini-

strato insieme ad essa durante la fase di condizionamento. D'altro canto, quando viene utilizzato in animali già condizionati, il rimonabant ne altera la prevedibile risposta: essi perdono la loro propensione a stare nel compartimento dove hanno conosciuto gli effetti della morfina (Chaperon et al., 1998; Mas-Nieto et al., 2001; Navarro et al., 2001; Singh et al., 2004).

Nel caso della cocaina l'effetto del rimonabant è differente, non attenua l'autosomministrazione endovenosa di cocaina nel ratto (Fattore et al., 1999; De Vries et al., 2001) e nella scimmia (Tanda et al., 2000), tuttavia è efficace nel prevenire il *reinstatement* in ratti addestrati ad autosomministrarsi la cocaina (De Vries et al., 2001).

L'apparente discrepanza di questi due dati potrebbe essere in relazione alla possibilità che il rimonabant agisca su circuiti neuronali implicati nel desiderio per la cocaina, piuttosto che su quelli legati alla percezione degli effetti gratificanti durante l'assunzione. A conferma di una complessità degli effetti vi sono altri dati, il rimonabant: (a) non attenua la stimolazione dell'attività locomotoria indotta da cocaina nel ratto (Chaperon et al., 1998), considerata un correlato dell'euforia che la sostanza è in grado di indurre. (Wise e Bozarth, 1987), (b) previene la comparsa della *conditioned place preference* indotta da cocaina, quando è somministrato insieme a questa durante la fase di condizionamento (Chaperon et al., 1998), (c) somministrato prima del test, esso non sopprime il manifestarsi della *conditioned place preference* indotta da cocaina (Chaperon et al., 1998). Solo l'acquisizione della *conditioned place preference*, sembra richiedere l'attivazione di recettori dei cannabinoidi CB<sub>1</sub> e di conseguenza risentire dell'azione del rimonabant.

Quali meccanismi legano il rimonabant alle sostanze d'abuso considerate? Può essere fatto riferimento alla teoria, secondo la quale esiste un meccanismo d'a-

zione comune per l'azione gratificante delle sostanze d'abuso, in base al quale esse hanno la comune capacità di attivare nel cervello il sistema mesolimbico, cui consegue una liberazione di dopamina nel *nucleus accumbens* (NAc), area cerebrale nella quale terminano le proiezioni dei neuroni dopaminergici originanti nell'area ventrale segmentale (VTA) (Spanagel e Weiss, 1999; Carmí e Farré, 2003). Recettori cannabinoidi di tipo CB<sub>1</sub>, localizzati su vie afferenti alla VTA (specificatamente su neuroni GABAergici e glutamatergici) (Schlicker e Kathmann, 2001; Wilson e Nicoll, 2002) sarebbero implicati nel controllo dell'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici e di conseguenza nella modulazione di comportamenti mediati dalla dopamina e legati alla gratificazione indotta da sostanze d'abuso (Cohen et al., 2002). In accordo con questa ipotesi, l'attivazione di recettori cannabinoidi CB<sub>1</sub> nella VTA provoca la liberazione di dopamina nel NAc (Tanda et al., 1997; Cheer et al., 2004), mentre il rimonabant, a dosi alle quali riduce le proprietà gratificanti delle sostanze d'abuso, sopprime la liberazione di dopamina indotta nel NAc da agonisti cannabinoidi quali  $\Delta^9$  tetraidrocannabinolo (Tanda et al., 1997) e WIN 55,212-2 (Cheer et al., 2004), alcol (Cohen et al., 2002), nicotina (Cohen et al., 2002). Il rimonabant produrrebbe questo effetto rimuovendo un tono inibitorio cannabinoidergico su interneuroni GABAergici localizzati nella VTA, causando un aumento della liberazione di GABA ed una conseguente inibizione dei neuroni dopaminergici (Cohen et al., 2002).

A tale inibizione conseguirebbe una diminuzione della liberazione di dopamina nel NAc, stimolata dalle sostanze d'abuso, e di conseguenza una attenuazione della percezione delle proprietà gratificanti e di rinforzo motivazionale delle sostanze d'abuso stesse. Alla luce di questa ipotesi si spiegherebbe anche la, apparente, discrepanza

tra azione del rimonabant sull'autosomministrazione e quella sul *reinstatement* indotti da cocaina. Solo il secondo di questi comportamenti è modificato dal rimonabant, infatti, la cocaina produce i suoi effetti gratificanti e di rinforzo positivo, inibendo la ricaptazione della dopamina da parte delle terminazioni dei neuroni dopaminergici mesolimbici (Spanagel e Weiss, 1999; Carmí e Farré, 2003), questo effetto non sembra essere sotto controllo di recettori cannabinoidi CB<sub>1</sub> (De Vries et al., 2001). Mentre un'aumentata trasmissione

dopaminergica nella VTA, contribuisce a produrre il fenomeno del *reinstatement*, caratterizzato da desiderio di cocaina e comportamenti volti alla sua ricerca. Questo è dimostrato dal fatto che l'infusione di morfina nella VTA evoca il desiderio della cocaina in animali che erano stati addestrati ad autosomministrarsi questa ultima sostanza (Stewart, 2000). In queste circostanze l'eliminazione del tono inibitorio sugli interneuroni GABAergici della VTA da parte del rimonabant, cui consegue l'inibizione della liberazione di dopami-

na, può rappresentare il meccanismo attraverso il quale esso esercita l'azione sul desiderio di cocaina. L'insieme delle attuali conoscenze indica che il sistema cannabinoide endogeno (principalmente attraverso i CB<sub>1</sub>) sia implicato nell'espressione delle proprietà gratificanti e di rinforzo positivo esercitate da alcol, nicotina, morfina, eroina, cannabinoidi e in parte dalla cocaina. Pertanto è possibile considerare gli antagonisti dei CB<sub>1</sub> come dei possibili farmaci per il trattamento della dipendenza da sostanze d'abuso.

## Bibliografia

- Arnone M et al *Psychopharmacol* 132, 104, 1997.  
Bell RL et al. Program No. 489.6. 2004 Abstract Viewer/It Planner. Washington DC: Society for Neuroscience.  
Bensaid M et al *Mol Pharmacol* 63, 908, 2003.  
Bouaboula M et al *J Biol Chem* 272, 22330, 1997.  
Braidà D et al *Eur J Pharmacol* 413, 227, 2001.  
Caine SB In: Sahgal A. (Ed.), *Behavioural Neuroscience, A Practical Approach*, Vol. 2. IRL Press, Oxford, pp. 117, 1993.  
Carai MAM et al *Life Sci* 77, 2339, 2005.  
Carní J, Farré M *New Engl J Med* 239, 975, 2003.  
Carr GD et al In: Liebman JM Cooper S. (Eds.), *The neuropharmacological basis of reward*. Oxford, Oxford Science Publications, pp. 264, 1989.  
Chaperon F et al *Psychopharmacol* 135, 324, 1998.  
Cheer JF et al *J Neuroscience* 24, 4393, 2004.  
Cohen C et al *Behav Pharmacol* 13, 451, 2002.  
Cohen C et al *Neuropsychopharmacol* 30, 145, 2005.  
Colombo G et al *Life Sci* 63, PL113, 1998.  
Colombo G et al *Alcohol Alcoholism* 33, 126, 1998b.  
Colombo G et al *Eur J Pharmacol* 498, 119, 2004.  
De Vries TJ et al *Nature Med* 7, 1151, 2001.  
De Vries TJ et al *Psychopharmacol* 168, 164, 2003.  
De Vry, J et al *Eur J Pharmacol* 483, 55, 2004.  
Di Marzo V et al *Nature* 410, 822, 2001.  
Di Marzo V et al *Nature Rev Drug Disc* 3, 771, 2004.  
Drysdale AJ Platt B *Curr Med Chem* 10, 2719, 2003.  
Fattore L et al *Behav Brain Res* 104, 141, 1999.  
Fattore L et al *Psychopharmacol* 156, 410, 2001.  
Fattore L et al *Eur J Neurosci* 17, 1723, 2003.  
Fattore L et al *Neuropharmacol* 48, 1097, 2005.  
Filozof C et al *Obes Rev* 5, 95, 2004.  
Foltin RW et al 25, 577, 1986.  
Freedland CS et al *Pharmacol Biochem Behav* 67, 265, 2000.  
Freedland, CS et al *Alcohol Clin Exp Res* 25, 277, 2001.  
Gallate JE McGregor IS *Psychopharmacol* 142, 302, 1999.  
Gessa GL *Alcohol Alcoholism* 40, 46, 2005.  
Gomez R et al *J Neurosci* 22, 9612, 2002.  
Harrold JA Williams G *Brit J Nutr* 90, 729, 2003.  
Higgs S et al *Psychopharmacology* 165, 370, 2003.  
Iversen L *Brain* 126, 1252, 2003.  
Katz L In: Liebman, J.M., Cooper, S.J. (Eds.), *The neuropharmacological basis of reward*. Oxford, Oxford Science Publications, pp. 164, 1989.  
Katz JL Higgins ST *Psychopharmacol* 168, 21, 2003.  
Kirkham TC Williams CM *Psychopharmacol* 153, 267, 2001.  
Lallemant F *Alcoholism: Clin Exp Res* 25, 1317, 2001.  
Lange JH Kruse CG *Curr Opin Drug Discov Devel* 7, 498, 2004.  
Liu YL et al *Inter J Obes* 29, 183, 2005.  
Mas-Nieto M et al *J Pharmacol* 132, 1809, 2001.  
McLaughlin PJ et al *Behav Pharmacol* 14, 583, 2003.  
Navarro M et al *J Neurosci* 21, 5344, 2001.  
Navarro M et al *Eur J Pharmacol* 501, 235, 2004.  
Poirier B et al *Diabetes Obes Metab* 7, 65-72, 2005.  
Ravinet Trillou C et al *Am J Physiology* 284, R345, 2003.  
Rinaldi-Carmona M et al *FEBS Letters* 350, 240, 1994.  
Rinaldi-Carmona M et al *J Pharmacol Exp Ther*, 310, 905, 2004.  
Rowland NE et al *Psychopharmacol* 159, 111, 2001.  
Schlicker E Kathmann M *Trends Pharmacol Sci* 22, 565, 2001.  
Serra S et al *Eur J Pharmacol* 430, 369, 2001.  
Serra S et al *Eur J Pharmacol* 443, 95, 2002.  
Shaham Y et al *Psychopharmacol* 168, 3, 2003.  
Simiand J et al *Behav Pharmacol* 9, 179, 1998.  
Singh ME et al *Brain Res* 1026, 244, 2004.  
Spanagel R Weiss F *Trends Neurosci* 22, 521, 1999.

Continua a pag. 10

Spano MS et al Brit J Pharmacol 143, 343, 2004.  
Stewart JJ Psych Neurosci 25, 125, 2000.  
Stromberg MF Pharmacol Biochem Behav 78, 743, 2004.  
Tanda G et al Science 276, 2048, 1997.  
Tanda G et al Nature Neurosci 3, 1073, 2000.  
Tart CT Nature 226, 701, 1970.

Tzschentke TM Prog Neurobiol 56, 613, 1998.  
Ussher M et al Addiction 98, 523, 2003.  
Van Gaal LF et al Lancet 365, 1389, 2005.  
Verte AN et al Neurosci Letters 354, 217, 2004.  
Vickers SP et al Psychopharmacol 167, 103, 2003.  
Wilson RI Nicoll RA Science 296, 678, 2002.  
Wise RA Bozarth MA Psychol Rev 94, 469, 1987.  
Yun AJ et al Med Hypotheses 64, 1073, 2005.

# *Farmaci e biologia, insieme contro le tossicodipendenze*

*(XI Simposio Monotematico della SIF)*

*Prof. Patrizia Romualdi*

Il giorno 9 settembre 2005 si è tenuto a Bologna l'XI Convegno Monotematico della Società Italiana di Farmacologia sul tema "Neurofarmacologia e neurobiologia delle Tossicodipendenze".

Il convegno, che abbiamo organizzato con altri colleghi che si occupano di Neuroscienze, ha avuto luogo nella splendida cornice della "Aula Prodi" del Complesso di S. Giovanni in Monte dell'Università di Bologna, con il patrocinio di Comune, Provincia e Regione, oltre che naturalmente dell'Università di Bologna e della Società Italiana di Farmacologia.

Circa 120 ricercatori, soprattutto giovani, nello spirito quindi dei Monotematici SIF, hanno partecipato ai lavori del convegno presentando i risultati delle loro più recenti ricerche in materia di dipendenze.

Durante i lavori del Congresso si è dibattuto sugli effetti dei cannabinoidi, degli oppiacei, della nicotina, delle amfetamine e della cocaina, spaziando dalla ricerca di base alla clinica.

Dai contributi presentati (circa 15 comunicazioni orali e 26 posters) è emersa una forte internazionalizzazione delle nostre ricerche in materia di tossicodipendenze, sia come rilevanza dei risultati presentati nel panorama internazionale, sia come momento di collaborazione tra gruppi italiani e stranieri.

Il Congresso si è poi distinto per l'istituzione da parte della SIF di 2 premi: una medaglia per la miglior presentazione orale (andata alla Dr.ssa Daniela Viganò) ed una medaglia al miglior poster (andata alla Dr.ssa Monica Parodi) di cui si è già ampiamente riferito nel numero precedente dei Quaderni SIF.

Il Congresso è stato inaugurato con la Lettura Magistrale della Prof. Mary Jeanne Kreek, Professor and Head of the Laboratory of Biology of Addictive Diseases at the Rockefeller University, New York City, eminente scienziata americana, Presidente della INRC, Past President della CPDD, Direttrice del Centro di Ricerche sulle Dipendenze della NIDA-NIH.

La Prof. Kreek è stata la prima, 40 anni fa, ad introdurre il metadone nella pratica clinica per la terapia farmacologica della dipendenza da eroina. Ha parlato delle più recenti evidenze sperimentali in materia di oppioidi, dopamina, stress e tossicodipendenze, dalla ricerca di base alla terapia clinica.

Come personale commento alla manifestazione posso aggiungere che, grazie anche ad una sempre vivace discussione, sono stati dibattuti e resi noti i più recenti risultati della ricerca scientifica sui meccanismi neurobiologici alla base degli effetti dei farmaci d'abuso, la cui comprensione permetterà di migliorare sempre più le prospettive terapeutiche per la cura delle tossicodipendenze.

Il commento degli ospiti stranieri ha dimostrato un forte apprezzamento per il convegno Monotematico che, nonostante le sue caratteristiche si limiti ad uno specifico ambito, ha rappresentato una manifestazione di ottimo livello scientifico.

# SIF - Farmindustria: 2° incontro con gli studenti

## *Il farmaco quale esempio di collaborazione pubblico-privato: nuove frontiere, realtà e prospettive occupazionali*

*Prof. Alessandra Concas*

Si è tenuto a Cagliari il 23 Novembre 2005 presso l'Aula Magna della Cittadella Universitaria di Monserrato, Università di Cagliari, il secondo *Incontro con gli Studenti* sul tema "Il farmaco quale esempio di collaborazione pubblico-privato: nuove frontiere, realtà e prospettive occupazionali" promosso in collaborazione dalla SIF e dalla Farmindustria.

L'iniziativa, che fa seguito al primo incontro tenutosi a Roma in data 11 Marzo presso l'Università degli Studi "La Sapienza", nasce da una consolidata e concreta collaborazione tra la SIF e Farmindustria, quale esempio di una efficace sinergia tra mondo universitario e industriale, ritenuta ormai presupposto necessario per la crescita economica e sociale del Paese, per la qualificazione delle attività formative e per il raggiungimento di risultati positivi nel campo della ricerca e dell'innovazione tecnologica. SIF e Farmindustria intendono promuovere lo sviluppo delle scienze del farmaco nel nostro Paese anche attraverso la formazione dei ricercatori e la divulgazione delle conoscenze nel settore farmaceutico.

Lo scopo della manifestazione è stato quello di promuovere, nell'ambito di un programma nazionale che prevede una serie di analoghe conferenze, la conoscenza delle opportunità e delle prospettive occupazionali che il settore Farmaceutico può offrire a livello nazionale agli studenti impegnati nelle discipline scientifiche, nonché la conoscenza delle competenze scientifiche e tecnologiche nel campo delle scienze farmacologiche che l'Università di Cagliari e il Parco Scientifico e Tecnologico della Sar-

degna (POLARIS) può offrire per preparare al meglio gli studenti che manifestano interesse ad un futuro occupazionale nelle realtà farmaceutiche.

L'incontro del 23 novembre, che è stato seguito con estremo interesse e partecipazione da un'aula affollata da circa quattrocento studenti provenienti dai Corsi di Laurea delle Classi Biologia, Medicina, Farmacia e Psicologia, ha visto la partecipazione di docenti universitari e di esperti provenienti dal settore farmaceutico industriale nazionale e locale. In particolare, dopo una presentazione dell'iniziativa da parte del Prof. Giovanni Biggio (Presidente della SIF), i saluti del Prof. Pasquale Mistretta ( Rettore dell'Università di Cagliari) e del Preside della Facoltà di Scienze MM.FF.NN. e un intervento del Dr. Sergio Liberatore (Vice Presidente della Farmindustria), la Prof. Alessandra Concas (Università di Cagliari) ha illustrato le moderne tecnologie applicate nel campo della farmacologia e della neuropsicofarmacologia ed il Prof. Walter Fratta (Università di Cagliari) ha illustrato i modelli comportamentali utilizzati in neuropsicofarmacologia per valutare gli effetti e l'efficacia dei farmaci.

Gli esperti delle aziende farmaceutiche hanno quindi presentato l'organizzazione aziendale di un'industria farmaceutica e le opportunità professionali che questa può offrire (Dr. Enrico Bosone-Dompé), descritto la ricerca e la sperimentazione clinica che si svolge nell'industria farmaceutica (Dr. Marco Scatigna - Eli Lilly) e sottolineato la valenza sociale ed economica del settore farmaceutico (Dr. Donatella Crippa - Schering).

L'incontro è proseguito con gli interventi del Dr. Giuliano Murgia e del Dr. Francesco Marcheschi (Presidente e Direttore generale del Consorzio Ventuno, rispettivamente) che hanno presentato agli studenti l'attività del Parco Scientifico e Tecnologico della Sardegna (POLARIS), una realtà locale nata per rafforzare l'innovazione tecnologica e migliorare la competitività delle imprese sarde, che svolge attività formative su argomenti scientifico tecnologici di particolare rilevanza, oltre che su progetti e attività in corso presso le Università, i Centri di Ricerca e gli Enti Locali. Hanno fatto seguito gli interventi del Dr. Luca Pani, Presidente di *Neuroscienze PharmaNess*, una impresa di POLARIS che opera nel campo delle biotecnologie farmaceutiche con l'obiettivo di disegnare, sintetizzare e valutare molecole e modelli innovativi in farmacologia e del Dr. Giancarlo Tonon, Amministratore Delegato della *Bio-Ker*, un'altra impresa di POLARIS che conduce attività di ricerca e sviluppo nei settori delle proteine ricombinanti terapeutiche, dei vaccini a DNA, del delivery di biofarmaci e delle biotrasformazioni con enzimi ricombinanti.

I lavori terminati nella tarda mattinata hanno focalizzato la discussione tra i relatori presenti e gli studenti non solo sulle opportunità e prospettive occupazionali che il settore farmaceutico può offrire ai laureati nelle discipline scientifiche ma anche sulle potenzialità che la realtà locale può mettere a disposizione per la preparazione, formazione e qualificazione di coloro che intendono dedicarsi allo studio delle scienze farmacologiche. ■

# Pharmacological Research fra consensi e novità

Prof. Fiorenzo Battaini, Dr. Ida Ceserani e Dr. Francesco Visioli

Pharmacological Research, rivista ufficiale della SIF pubblicata da Elsevier, continua a ricevere consensi dalla comunità scientifica, italiana ed internazionale. Nel decennio 1994 - 2004, l'impact factor della rivista è cresciuto del 475% (da 0.315 a 1.498), una notevole performance in controtendenza alla maggior parte delle riviste di farmacologia. Dobbiamo segnalare che l'ISI ha erroneamente calcolato l'IF del 2004 in 0.74. A seguito delle nostre rimostranze, corroborate da calcoli effettuati dall'ufficio editoriale di Pharmacol Res, l'ISI ha aggiornato il suo sito nella seconda settimana di novembre 2005.

Con soddisfazione, segnaliamo ai soci che tra i 25 lavori più scaricati da internet nel settembre 2005, ben 3 sono stati pubblicati da Pharmacological Research (dettagli su <http://top25.sciencedirect.com/>)

Per quanto riguarda il carico di lavoro dell'ufficio editoriale, si regi-

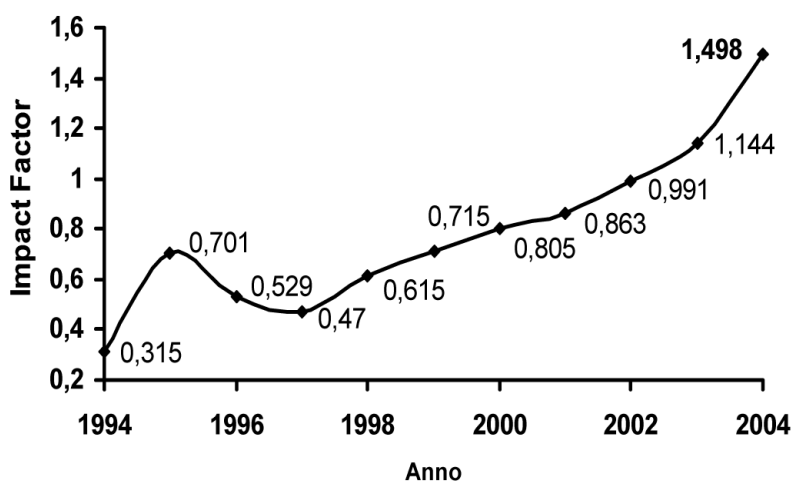


Fig. 1. Variazioni del Fattore di Impatto nel corso del decennio 1994-2004 di Pharmacological Research.

stra un continuo aumento del numero di lavori sottoposti, da tutto il mondo, a Pharmacol Res.

Negli ultimi 5 anni si è passati da 226 lavori ricevuti a 539 (+238%). Questo comporta una costante attività da parte di chi si occupa della rivista e da parte dei referee, cui

spesso viene chiesto di valutare più lavori a distanza di poco tempo. Tra le iniziative che hanno riscosso più successo vi è la pubblicazione di Special Issues dedicate ad argomenti di particolare attualità e contenenti articoli firmati dai maggiori specialisti. I titoli più recenti riguardano il morbo di Alzheimer e la PARP.

In preparazione anche numeri dedicati alla sindrome metabolica ed alla corrente pacemaker  $I_f$ . Il nuovo sito della rivista permette l'invio di lavori on-line e ne consente la tracciabilità in ogni momento, facilitando così il lavoro di reviewers e permettendo agli autori di conoscere in tempi rapidi l'esito della valutazione del loro manoscritto.

In sintesi, Pharmacological Research è in costante crescita e rappresenta un veicolo molto valido per la pubblicazione di lavori di farmacologia di alta qualità. Con l'aiuto di tutti i soci SIF, siamo sicuri che questa rivista otterrà sempre più i riconoscimenti che la scuola farmaceutica italiana merita.

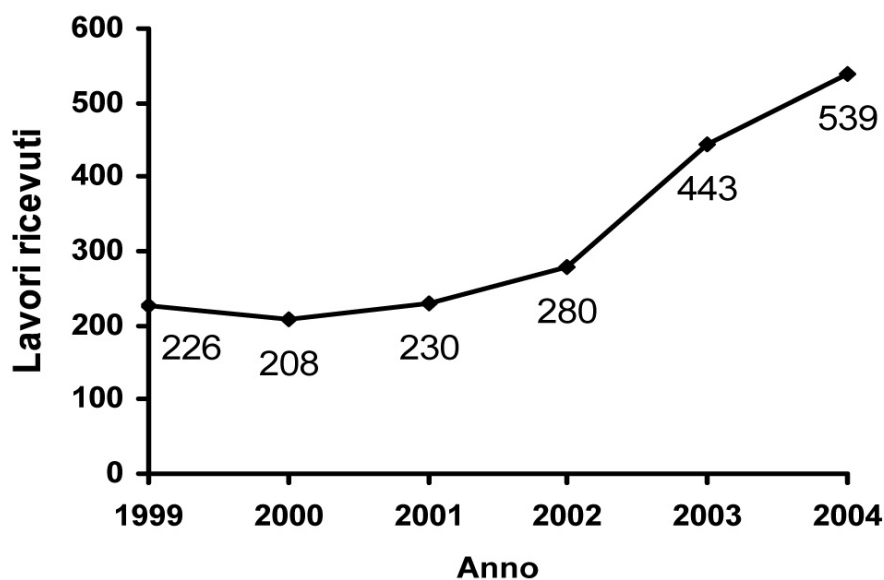


Fig. 2. Incremento dei lavori ricevuti da Pharmacological Research nel quinquennio 1999-2004.

# Dottorandi in Farmacologia e Scienze Affini

## (9° Seminario Nazionale Siena)

Prof. Giampietro Sgaragli e Dr. Maria Frosini

Promosso dalla Società Italiana di Farmacologia nel 1997 e coordinato dalla sezione di Farmacologia del Dipartimento di Scienze Anatomiche e Biomediche dell'Università degli Studi di Siena, il Seminario Nazionale per Dottorandi in Farmacologia e Scienze Affini, è giunto alla sua nona edizione. Come di consueto, si è svolto presso la Certosa di Pontignano, Centro Congressi dell'Università di Siena dal 20 al 23 settembre u.s.

149 dottorandi appartenenti a circa 30 Scuole di Dottorato italiane, hanno discusso i risultati della propria attività di ricerca attraverso 43 comunicazioni orali per gli studenti dell'ultimo anno, e 106 posters per gli studenti degli anni inferiori. Hanno inoltre partecipato 43 docenti che sono stati coin-

volti come moderatori nelle sessioni delle comunicazioni orali e, insieme ai dottorandi dell'ultimo anno, anche nelle sessioni di posters.

La SIF ha da sempre creduto molto in quest'iniziativa, coadiuvandone la sua realizzazione sin dalla prima edizione. Scopo del Seminario, infatti, è quello di permettere un confronto fra l'attività di ricerca svolta dai dottorandi nelle diverse sedi, rendere più omogenea e confrontabile la loro preparazione e permettere ai giovani di conoscersi ed interagire tra loro. L'evento, benché ufficialmente di portata nazionale ha spesso coinvolto studiosi provenienti da ogni parte del mondo aprendo spesso la strada a collaborazioni interuniversitarie che sono poi proseguite nel

tempo. Il Seminario è "cresciuto" nel corso degli anni, passando dai circa 90 partecipanti complessivi del 1997 a 230 di quest'anno (Fig 1). Il punto di forza del Seminario non è solo nel numero dei partecipanti, ma, soprattutto, nell'eccellente competenza che i dottorandi hanno dimostrato, attraverso l'originalità

delle loro ricerche e la loro ottima preparazione scientifica. L'opportunità di confronto sicuramente serve ad accrescere la loro professionalità e formazione scientifica, essenziali per un inserimento nel mondo della ricerca. L'ultima edizione ha registrato alcuni cambiamenti, che sicuramente aiuteranno ad innalzare ulteriormente il livello della manifestazione. La SIF ha, infatti, messo in palio tre premi in denaro (mille euro per la migliore comunicazione orale e 500 euro per i due migliori posters) con medaglia d'argento commemorativa. Il comitato scientifico (composto dai professori L. Berrino, S. Luciani e G. Sgaragli) ha deciso di premiare per la migliore comunicazione orale la Dr.ssa Antonietta Mele (Bari) che ha presentato un lavoro intitolato "Hybrid assemblies of ATP-sensitive  $K^+$  channels determine their muscle-type dependent biophysical and pharmacological properties" e per i due migliori posters la Dr.ssa Laura Brescacin di Trieste ("The ruthenium drug nami-A antagonizes TGF- $\beta$  pro-invasive-effect in breast cancer cells") e il Dr. Federico Vozzi di Pisa ("In vitro analysis of endothelial cell response in dynamic conditions"). I tre vincitori sono emersi da una rosa di venticinque candidati segnalati dai moderatori delle varie sessioni orali e di posters, formata anche dai seguenti Dottorandi:

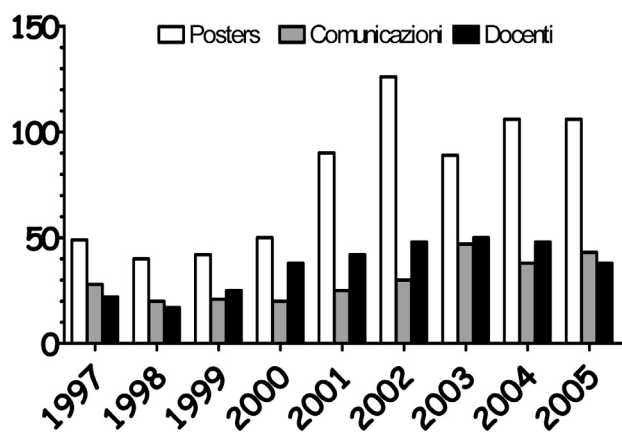


Fig. 1. Incremento dei partecipanti ai Seminari Nazionali dei Dottorandi di Farmacologia e di Scienze Affini.

### Elenco dei candidati al premio segnalati dai moderatori

Benetti Elisa (Torino)  
Carloni Silvia (Urbino)  
Catozzi Linda (Ferrara)  
Cipriani Sara (Firenze)  
Citro Simona (Milano)

Economidou Deina (Camerino)  
Giambelli Roberto (Catania)  
Lacava Caterina (Siena)  
Mauceri Daniela (Milano)  
Margheriti Federica (Roma)  
Pegorini Simona (Milano)  
Pelosi Valeria (Padova)  
Pietra Daniele (Pisa)  
Precone Vincenza (Napoli)

Raisi Elena (Ferrara)  
Ricci Lorenzo (Siena)  
Rosi Maria Cristina (Firenze)  
Setola Veronica (Milano)  
Stefanel Paola (Trieste)  
Tarquinio Mariola (Bari)  
Voltattorni Manuela (Bologna)  
Zusso Morena (Padova)

Continua a pag. 14

Il Seminario, se da una parte rappresenta un importante momento di crescita e di arricchimento nel curriculum dello studente, dall'altro riesce a mantenere le sue caratteristiche di familiarità e cordialità che da sempre lo caratterizzano rivelandosi una piacevole occasione

di incontro per chi vi partecipa, come dimostra una lettera inviata alla segreteria ben prima che l'ultimo Seminario avesse luogo e che può chiudere questo breve commento in modo benaugurale per il prossimo Seminario che si terrà nei giorni 25-28 settembre 2006:

«ciao, mi è appena arrivata via mail la comunicazione di Giovanni

Biggio del premio per la migliore comunicazione orale.....io HO GIÀ VINTO!!! Si avete capito bene, ho già vinto....ho vinto quando vi ho sentiti e mi avete dato una possibilità, ho vinto quando venendo lì mi sono sentita a casa, quando confrontandomi con altri ragazzi ho capito il vero senso del mio lavoro... ».

---

# NOTIZIE SIF

---

## PROGRAMMI E PROPOSTE DALLA SEZIONE DI FARMACOLOGIA CLINICA

*Prof. Giampaolo Velo e Prof. Amelia Filippelli*

La sezione di Farmacologia Clinica si è riunita il giorno 14 settembre 2005, per discutere di alcuni importanti argomenti che vorremmo proporre alla vostra attenzione e ai vostri commenti e/o suggerimenti.

Il Prof. Velo ha aperto la seduta con la discussione di una interessante proposta del Prof. Geppetti relativa all'organizzazione di un corso full immersion, inerente le tematiche della Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, per gli specializzandi di Farmacologia Clinica.

Il primo corso si è tenuto a Firenze nei giorni 10-14 ottobre 2005 e gli argomenti trattati hanno riguardato la farmacovigilanza ed l'outcome research. Siamo stati ben lieti di dare il nostro patrocinio all'iniziativa e speriamo di poterla ripetere tutti gli anni.

È stata, inoltre, presentata dal Prof. Danesi una bozza per le linee guida per la gestione ed organizzazione dell'Unità di Farmacologia Clinica (UFC). Il monitoraggio tera-

peutico dei farmaci, le analisi farmacogenetiche e di fenotipizzazione, l'attività di consulenza sulle terapie farmacologiche, la farmacovigilanza, il monitoraggio farmacologico della esposizione professionale degli operatori sanitari ed infine la consulenza sul disegno e sulla conduzione di sperimentazioni cliniche dovrebbero a pieno titolo far parte delle attività di una UFC. Su questo argomento, così complesso, si è aperta una discussione e nel prossimo incontro cercheremo di stilare una versione definitiva che poi porteremo all'attenzione dei Soci.

Inoltre, il Coordinatore suggerisce di organizzare, durante il prossimo anno, due incontri scientifici su tematiche di grande interesse da svolgere nella primavera ed autunno avanzati: "L'uso razionale dei farmaci nell'anziano" e "L'uso off label dei farmaci". Tali incontri potrebbero essere eventi ECM ed essere rivolti a farmacologi clinici, medici di medicina generale, medici di medicina

interna o geriatri. Si è molto discusso, infatti, del ruolo culturale che la Sezione dovrebbe rivestire sul territorio.

Il Dr. Rovati ha lamentato la quasi totale assenza di Master in Farmacologia Clinica nella programmazione dei corsi delle Università italiane. La figura del farmacologo clinico è già contemplata nell'organico delle aziende farmaceutiche e quindi questa figura professionale deve corrispondere necessariamente a standard di qualità. Anche a questa mancanza la Sezione intende sopperire fornendo suggerimenti sui contenuti e sulla strutturazione dei corsi stessi.

Nei prossimi anni (EACPT 2007 e IUPHAR, Divisione Clinica 2008) vi saranno due importanti iniziative congressuali a livello internazionale. Siete ancora in tempo per suggerimenti su tematiche e relatori attinenti il congresso IUPHAR.

# LE UNIVERSITÀ INFORMANO ISTITUZIONE DI MASTERS

Dr. Gian Ugo Berti

## Università di Camerino

L'Università di Camerino istituisce un MASTER di II livello per:

### MANAGER DI DIPARTIMENTI FARMACEUTICI

con l'obiettivo di formare personale con conoscenze e competenze specifiche, di natura scientifica, organizzativa ed economica, utili nella gestione manageriale di Dipartimenti Farmaceutici a valenza ospedaliera o territoriale nell'ambito di strutture sanitarie, nonché di farmacie aperte al pubblico.

#### Per informazioni:

Tel.: 0737403301-316

#### E-mail:

carlo.cifani@unicam.it  
sergio.micozzi@unicam.it  
maurizio.massi@unicam.it

#### sitoweb:

www.unicam.it/ManagerDip-Farm



## Università di Firenze

La Facoltà di Medicina e Chirurgia ed il Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica dell'Università di Firenze organizzano i seguenti MASTER di I livello in:

### ASSOCIATO DI RICERCA CLINICA (CRA)

### ASSOCIATO DI FARMACOVIGILANZA (AFV)

con lo scopo di formare figure professionali richieste dall'Industria Farmaceutica e da altre strutture che svolgono attività di monitoraggio di sperimentazioni cliniche e/o di farmacovigilanza.

I Master constano di un periodo di 2 mesi (400 ore corrispondenti a 60 crediti) di lezioni frontali e didattica interattiva presso l'Università di Firenze e di un anno di stage presso un'azienda farmaceutica od altre strutture.

#### Per informazioni:

Tel.: 0554271286

La Facoltà di Medicina dell'Università di Firenze istituisce un MASTER di II livello in:

### MEDICINA NBC (MEDICINA E DANNI DA AGENTI NUCLEARI, BIOLOGICI E CHIMICI)

con l'obiettivo di conferire al personale sanitario le conoscenze applicative di Biofisica, Biochimica e Scienze Biologiche per la comprensione degli effetti delle Armi N.B.C., giungendo ad un adeguato livello formativo utile all'individuazione dei quadri clinici da lesioni N.B.C. ed alla capacità di sviluppare un'adeguata risposta di identificazione, sgombero e trattamento immediato dell'infortunato non convenzionale, perfezionare le conoscenze epidemiologiche, infettivologiche, radiopatologi-

che, radiotossicologiche, e tossicologiche al fine di applicarle in un eventuale scenario N.B.C.

#### Per informazioni:

sito della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Firenze.



## Università di Milano

Il servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano organizza un MASTER di I livello per:

### ASSOCIATO DI FARMACOVIGILANZA (AFV)

con l'obiettivo di formare esperti in Farmacovigilanza che possano operare sia in strutture pubbliche che private.

#### Per informazioni:

Tel.: 0250318259

#### E-mail:

segreteria@sefap.it  
sefap@unimi.it

#### Sito web:

www.sefap.it

Il Dipartimento di Scienze Farmacologiche organizza un MASTER di II livello in:

### FARMACIA E FARMACOLOGIA ONCOLOGICA

Con l'obiettivo di arricchire le conoscenze manageriali, farmacologiche, tossicologiche, tecnico-farmaceutiche e legislative degli operatori sanitari con il fine ultimo di gestire in modo esaustivo la terapia oncologica.

Per informazioni:

Tel.: 0250318320

E-mail: daniela.galli@unimi.it

● ● ●  
**Università  
di Pavia**

La Facoltà di Scienze MM.FF.NN, Dipartimento di Scienze Fisiologiche-Farmacologiche, Cellulari-Molecolari - Sezione di Farmacologia e Biotecnologie Farmacologiche organizza un MASTER biennale di II livello in:

**DISCIPLINE REGOLATORIE**

Il master di II livello ha l'obiettivo di formare figure professionali competenti nel gestire le richieste sulle attività regolatorie delle Aziende e delle Autorità operanti nel Settore Sanitario ed Industriale.

Per informazioni:

Dott.ssa Maurizia Dossena,

Tel.: 0382986442/381

E-mail: scireg@unipv.it

La Facoltà di Medicina e Chirurgia di Pavia istituisce inoltre un MASTER di II livello in:

**VALUTAZIONE E CONTROLLO  
DEL RISCHIO TOSSICOLOGICO  
DA INQUINANTI AMBIENTALI**

Questo master ha l'obiettivo di formare figure professionali esperte nella valutazione e

gestione del rischio tossicologico da inquinanti ambientali, oggi assai richieste nei settori sanitario, industriale e dei servizi.

Per informazioni:

Sig.na Federica Baracco

Tel.: 0382592785

Fax: 0382592782

E-mail: tossicologia@unipv.it

La Facoltà di Farmacia, Dipartimento di Farmacologia Sperimentale ed Applicata, istituisce anche un MASTER di II livello in

**MARKETING MANAGEMENT  
(MAMAF)  
NEL SETTORE FARMACEUTICO**

con gli obiettivi di sviluppare nuove figure professionali esperte nell'analisi delle problematiche e nella realizzazione delle attività nel settore del Management e del Marketing Farmaceutico in grado di operare presso aziende farmaceutiche, società di servizi per il mondo farmaceutico (società di comunicazione, di consulenza strategica) e di rispondere alle crescenti esigenze, creando un punto di riferimento in un momento storico di cambiamento strutturale di sviluppo, diffusione e fruizione del farmaco a livello nazionale ed internazionale.

Per informazioni:

Tel.: 0382987394

E-mail: govonis@unipv.it

● ● ●  
**Università  
di Pisa**

La Facoltà di Medicina e Chirurgia e la Divisione di Farmacologia e Chemioterapia organizza un MASTER biennale di II livello in:

**SPERIMENTAZIONE CLINICA  
DEI FARMACI  
E MEDICINA FARMACEUTICA**

con l'obiettivo di formare personale competente nelle metodologie della sperimentazione clinica e delle normative che regolano la stessa. Si propone inoltre di fornire conoscenze sulla ricerca e lo sviluppo dei farmaci, sulle procedure regolatorie, sull'informazione sui farmaci, sulla farmacoeconomia e sulla farmacoeconomia.

Per informazioni:

Tel.: 050830148

Fax: 050562020

E-mail:

m.deltacca@med.unipi.it.

**SOCIETÀ ITALIANA  
DI FARMACOLOGIA**

Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano

e-mail: [franconi@uniss.it](mailto:franconi@uniss.it)

e-mail: [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it)

Internet site:

<http://farmacologiaSIF.unito.it>

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

**Presidente:** Giovanni Biggio

**Presidente-eletto:** Achille Patrizio Caputi

**Segretario:** Pier Luigi Canonico

**Past President:** GianLuigi Gessa

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

**Quaderni della SIF**

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

**Direttore Responsabile:** Flavia Francioni

Publicazione iscritta nel Registro Stampa

Tribunale di Milano in data 11 marzo 2005 - N° 528

**Stampa:** MediaPrint s.r.l.

Via Guido Gozzano, 7 - 57121 Livorno  
tel. 0586 403023 - fax 0586 409414 -  
e-mail: [mediaprintli@tin.it](mailto:mediaprintli@tin.it)

Tariffa Associazioni Senza Fini di Lucro:

"Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in abb.post.

D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46)

art. 1, comma 2, DCB Prato"